

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

ГОЛУБКОВА
АЛЛА АЛЕКСАНДРОВНА

УДК 576.8.077.3:616-084

Иммунологическая компетентность детей с пре- и
перинатальными повреждениями нервной системы
и вакцинопрофилактика

(14.00.09 - Педиатрия)

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
диссертации на соискание ученой
степени доктора медицинских наук

Екатеринбург, 1995

ом государственном ордена Трудового
ституте

Научный консультант:

доктор медицинских наук,
профессор В. В. Фомин

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор М. О. Гаспарян;

доктор медицинских наук,
профессор Э. А. Кашуба;

доктор медицинских наук,
С. Г. Чешик

ли Академии медицинских
Федерации

1995 г. в _____ часов
1.084.10.01 в Уральском
намени медицинском инс-

блиотеке Уральского ме-
кова, 17)

Е. Д. Рождественская

Актуальность проблемы. Внедрение в 50-60 годы вакцинации против коклюша, дифтерии, столбняка и кори привело к существенному снижению числа болеющих ими. Однако в последние годы, в связи с изменением процента охвата профилактическими прививками, количество заболеваний растет. Ежегодно увеличивается доля детей, непривитых по медицинским показаниям из-за боязни развития у них поствакцинальных осложнений [Фарафонтова и соавт., 1986; Лакоткина Е.А., 1986, 1990; Философова Т.Г. и соавт., 1989; Наркевич М.И., 1990; Морунова А.А., 1990; Казберук Н.А. и соавт., 1990; Фисенко В.А. и соавт., 1993]. Наибольшее количество непривитых составляют дети до 2-х лет и особенно первого года жизни.

Особенностью ситуации в последние годы является достаточно активное вовлечение в эпидемический процесс ранее вакцинированных. В связи с чем возникла проблема не только возможности иммунизации детей отдельных групп риска, за счет сокращения медицинских противопоказаний к прививке, но и оценки эффективности проводимых прививок и схем иммунизации.

Значительные трудности в выборе тактики прививок возникают у детей с заболеваниями нервной системы. Среди непривитых доля таких детей наибольшая, а на первом году жизни они составляют до 90-98% непривитых по медицинским показаниям. В старшем возрасте, в структуре длительных отводов от прививок их число соответствует 25-30%, детей, при этом у большинства имеет место отягощенность соматическими заболеваниями [Фарафонтова Е.Г., Фурман Р.М., 1986; Фельдблюм И.В. и соавт., 1986; Лакоткина Е.А., 1992; Фисенко В.А. и соавт., 1993;].

В последние годы число детей с повреждением нервной системы неуклонно возрастает. Так по данным А.А.Хасанова (1992) скрининго-

вые исследования среди детей первого года жизни позволили выявить неврологические нарушения у 2/3 обследованных. Аналогичные статистические материалы приводят и другие исследователи [Бадалян Л.О., 1975; Голепецкая Е.С. и Крупская Т.С., 1988; Савельева Г.М. и соавт., 1989; Игнатова Р.К. и соавт., 1990; Щепин О.П., 1990; Ратнер А.Д., 1990].

В г.Екатеринбурге в период с 1991 по 1994гг. по данным "Отчета о числе заболеваний, зарегистрированных у лиц, проживающих на территории обслуживания учреждения" (форма №12), ежегодно регистрируется до 40 тыс. детей с поражением нервной системы, в том числе количество состоящих на диспансерном учете у невропатологов составляет 12 тыс., в половине случаев это тяжелые органические формы повреждения нервной системы, приводящие к инвалидизации.

В большинстве случаев заболевания нервной системы связаны с перинатальной патологией плода и родовой травмой. Вместе с тем данные о частоте повреждения мозга плода в пери- и неонатальном периоде колеблются в широких пределах, составляя по данным разных авторов от 3-8 до 75.5% [Войт Е.Б., 1972; Бадалян Л.О., 1975; Якунин Д.А. и соавт., 1978; Голепецкая Е.С. и Крупская Т.С., 1988; Мамаишвили В.Э., 1988; Серов В.Н. и соавт., 1988; Судакова А.В., Вяткина Г.Ф., 1991; Шанько Г.Г., 1991; Власов В.В. 1991].

Повреждения нервной системы плода и новорожденного ребенка могут быть обусловлены влиянием различных по характеру и времени действия факторов. Заявления по поводу повреждающего действия каждого из них зачастую носят декларативный характер, без детального анализа механизма такого воздействия.

До настоящего времени ведется дискуссия по терминологии родовых повреждений и сущности понятия "родовая травма".

Значительные сложности перинатальной диагностики этих повреждений не позволяет ответить на один из важных вопросов - этиологии перинатального повреждения центральной нервной системы новорожденного: травма, гипоксия, инфекция, либо сочетанное воздействие нескольких факторов. В связи с чем большинство исследователей принимает положение о мультифакториальном генезе данной патологии [Якунин Ю.А. и соавт., 1978; Студеникин М.Я., 1985; Судакова А.В., Вяткина Г.Ф., 1991; Титова Н.С. и соавт., 1991].

В качестве основного повреждающего фактора большинство исследователей называют гипоксию, однако гипоксия сама по себе также является собирательным понятием, причины её могут быть достаточно разнообразными, хотя механизм действия - универсальным [Якунин Ю.А. и соавт., 1978; Студеникин М.Я., 1985; Шадрина Р.Д. и соавт., 1993; Koteraazawa K. et al., 1994].

По сравнению с гипоксическими доля травматических повреждений невысока, хотя статистика последних лет свидетельствует об увеличении частоты истинных травматических повреждений с 18 до 30%, что связано с качеством оказания акушерской помощи во время родов [Самсыгина Г.А., 1990, 1991; Талалаев А.Г. и Самсыгина Г.А., 1992]. Риск родовой травмы у детей с перинатальной патологией многократно возрастает, так как из-за снижения адаптационных возможностей новорожденного, даже характерные для родовой деятельности ситуации могут привести к повреждению мозга плода во время родов [Шабалов Н.П., 1981; Студеникина М.Я., 1985; Судакова А.В., Вяткина Г.Ф., 1991; Шанько Г.Г. и соавт., 1991; Шанько Г.Г. и соавт., 1992].

В формировании патологии нервной системы плода и новорожденного не в полной мере изучено влияние инфекционного фактора. Наряду

ду с инфекционными агентами, отнесенными к облигатным тератогенам (герпес, краснуха, цитомегалия, токсоплазмоз), значительное число других вирусов, бактерий, паразитарных агентов и их ассоциаций могут оказывать воздействие на плод. В последние годы изучению этого вопроса посвящено значительное число работ отечественных и зарубежных авторов, однако проблема еще далека от своего решения [Гейнц Флам, 1962; Цинзерлинг А.В. и соавт., 1981, 1992; Фарбер Н.А. и соавт., 1982; Шабалов Н.П. и соавт., 1983; Сулян А.М. и соавт., 1993; Таболин В.А. и соавт., 1994; Sfameni Salvatore F. et al., 1989; Russo M., Galanti B., 1990; Grose C., Weiner C.P., 1990; Wang C., 1992; Fretts R.C. et al., 1992; Raynor B.D., 1993; Kotera-zawa K. et al., 1994; Michie C., Harvey D., 1994].

Установлено, что при инфицировании плода, помимо присутствия инфекционного агента, имеет значение "отказ" иммунных механизмов. В этом случае внутриутробная инфекция плода протекает по варианту генерализованного процесса с повреждением многих органов и систем, в том числе иммунной и центральной нервной системы [Lecolier B. et al., 1989; Berger Melvin, 1990; Barbotko A.A. et al., 1993; Chen F.P., 1993; Stoll B.J. et al., 1993].

Наряду с острой инфекцией возможны варианты медленнотекущего инфекционного процесса. В этих случаях клинические проявления болезни могут быть отсрочены и появляются спустя 6-12 мес. после рождения, а иногда и в более позднем, например подростковом возрасте.

Отсроченность неврологических симптомов во времени и их прогрессиентность у детей с внутриутробной инфекцией нервной системы не исключают возможность аутоиммунных механизмов повреждения. В этих случаях патология нервной системы может быть не столько результа-

том непосредственного действия инфекционного агента, сколько следствием сенсibilизации мозга плода, когда возбудитель элиминирован из организма, но поврежденные им клетки нервной системы становятся мишенью для аутоантител. В плане объяснения данного феномена определенный интерес представляют исследования Н.И. Лисяного (1991) и Т.М. Черенько (1988) по изучению у больных с черепно-мозговой травмой аутоиммунных механизмов патологического процесса с направленностью против структурных компонентов нервной системы. Эти исследования подтверждают более ранние предположения З.М. Михайловой (1986) о возможности реализации аутоиммунных механизмов у детей с перинатальной патологией нервной системы через лимфоциты, сенсibilизированные к нейроспецифическим белкам. В этих случаях, при незначительных клинических проявлениях в неонатальном периоде, неврологические симптомы нарастают с формированием грубых специфических дефектов нервной системы. Из моментов, предрасполагающих к реализации подобного механизма являются нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера и продолжающаяся персистенция возбудителя с преимущественным повреждением тех систем организма, которые в период внутриутробного развития не завершили своего морфофункционального созревания. К таким системам можно отнести как нервную систему, так и иммунную систему, сходство структурно-функциональной организации которых ставит их в равные условия перед факторами антенатального периода и родового стресса.

Взаимодействие между нервной и иммунной системами является одной из нерешенных задач иммунологии [Ader Robert et al, 1990].

По этой проблеме среди клиницистов и фундаменталистов допускаются две точки зрения. Одни авторы, описывая снижение иммунного ответа детей с поражением нервной системы часто умозрительно пере-

носят экспериментальные данные на клинический материал. Другие исследователи, основываясь на строго генетической запрограммированности иммунного ответа считают, что он не зависит от патологии нервной системы, а является проявлением генотипа, реализуемого через активность ферментов фагоцитов, процессы миграции, пролиферации и кооперации ИКК в иммунных реакциях [Михайлова З.М., Михеева Г.А., 1974; Сохин А.А., 1981, 1983; Джумагазиев А.А., 1992].

Рядом экспериментаторов предприняты попытки обосновать, что те или иные области мозга, особенно гипоталамическая, ответственны за образование антител или другие иммунные реакции. Однако интерпретация нейрорегуляции иммуногенеза в этих работах довольно сложна, количество опытов недостаточно для получения статистически достоверных результатов, отсутствовали адекватные контроли, титры антител после введения антигенов у разных животных достигали максимальных значений в ранние сроки, при этом повреждение структур мозга никак не влияло на их уровень [Spector N.H., 1977; Ader Robert, et al, 1990; Cowan L.D., Hudson L.S., 1991].

В последние годы были получены новые данные свидетельствующие о сложном интегративном взаимодействии этих систем как на уровне медиаторов, так и на уровне афферентных и эффекторных сигналов [Besedowsky Hugo, O'Del Rey Adriana, 1988; Berkenbosch Frank, 1989; Merrill Jean E., 1989; Weigant D.A., Blalock J.E., 1989; Deschaux P., Ndoye A., 1989].

При всей теоретической обоснованности регулирующей роли центральной нервной системы на процессы функционирования иммунной системы нет ответа на вопрос об иммунологической реактивности детей с перинатальной патологией центральной нервной системы, их иммунокомпетентности или иммуносупрессированности и механизмах форми-

рования специфического иммунного ответа на тимусзависимые антигены. Все выше сказанное и предопределило цель нашего исследования.

Цели и задачи исследования. Целью настоящего исследования явилась научно-обоснованная разработка проблемы иммунокомпетентности детей с пре- и перинатальными повреждениями нервной системы с изучением особенностей формирования иммунного ответа и клеточной кооперации в зависимости от формы тяжести повреждения ЦНС, характера действующего фактора продолжительности его действия, исхода патологического процесса в нервной системе иммунологической характеристики матери, сопутствующий соматической патологии и инфекций для разработки оптимальной технологии вакцинации этих детей.

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

1. Установить этиологические факторы пери- и неонатального повреждения нервной системы;
2. Изучить клинику пери- и неонатальных повреждений нервной системы в остром, раннем и позднем восстановительном периодах и при исходах патологического процесса в центральной нервной системе;
3. Дать клинико-электрофизиологическую характеристику ЦМВ-инфекции и токсоплазмоза;
4. Определить иммунологический профиль детей с перинатальными повреждениями ЦНС в остром, подостром, раннем и позднем восстановительном периодах и раскрыть закономерности иммунного ответа по комплексному исследованию популяций и субпопуляций лимфоцитов, 4-х классов иммуноглобулинов, иммунных комплексов с образованием специфических антител на тимусзависимые антигены;

5. Выявить взаимосвязь специфического и неспецифического иммунитета новорожденных и их матерей к ряду прививаемых и оппортунистических инфекций в раннем неонатальном периоде;
6. Обосновать степень влияния внутриутробных инфекций на иммунологическую реактивность ребенка и исход патологического процесса в нервной системе;
7. Разработать технологию вакцинации детей с перинатальными повреждениями нервной системы в зависимости от исхода патологического процесса в нервной системе и иммунологической компетентности ребенка.

Научная новизна. В работе раскрыты механизмы кооперативного взаимодействия специфических и неспецифических иммунологических факторов при дозированном введении авирулентных вирусов и анатоксинов у детей с различным характером повреждения нервной системы, с разрешением ряда теоретических полемик о влиянии на иммунологическую компетентность детей травмы нервной системы, гипоксии, повреждения нервной системы внутриутробной инфекцией.

В отличие от ранее проведенных исследований [Петров Р.В., 1977] на основании клинико-электрофизиологических и иммунологических данных раскрыты особенности кооперации ИКК и формирования иммунного ответа на тимусзависимые антигены (дифтерийный и столбнячный анатоксины и вакцинный штамм вируса кори) при органических, функциональных повреждениях нервной системы и полном восстановлении её функции.

Установлено, что у детей с органическими повреждениями ЦНС формировался Т-клеточный иммунодефицит, который сохранялся во все возрастные периоды, тогда как у детей с исходом в функциональные нарушения и с выздоровлением показатели Т-клеточного звена, по ме-

ре стабилизации неврологических симптомов, приближались к показателям возрастной нормы.

Для детей с органической патологией нервной системы в большей степени были характерны нарушения кооперативного взаимодействия отдельных ИКК в иммунных реакциях с выраженной супрессивной направленностью иммунного ответа, что влияло на образование специфических антител при введении им вакцинных антигенов.

Состояние Т-клеточного иммунодефицита не зависело от сопутствующей соматической патологии и других факторов, что позволило на основании клинической модели уточнить роль ЦНС в формировании Т-клеточного иммунодефицита.

Установленные нами различия в иммунологической компетентности детей с различными исходами родовых повреждений нервной системы, при снижении специфического ответа на вакцинные антигены (АДС, АДС-М анатоксины и живую коревую вакцину) у детей с грубыми органическими формами повреждений нервной системы и с инфекцией, по сравнению с детьми с функциональными неврологическими нарушениями и с выздоровлением, позволили рекомендовать перед вакцинацией этим детям курс тималина в течение 5-7 дней в возрастных дозировках.

Практическая значимость работы. Выявленные закономерности становления иммунологической реактивности детей с перинатальной патологией центральной нервной системы позволяют считать их группой риска по заболеваемости детскими инфекциями, в связи с более ранней потерей специфических антител к кори и дифтерии.

Исследование динамики клинических симптомов у детей с ЦМВИ и токсоплазмозом, электрофизиологические данные и рассчитанные нами средние титры "тотальных антител" к некоторым вирусным антигенам

(герпес, цитомегаловирус, краснуха) и токсоплазмозу позволяют, с учетом клиники и иммунологических показателей ребенка, расшифровать этиологию инфекционного процесса в нервной системе, что изменит не только тактику лечения таких детей, но и подходы к их реабилитации и прогноз.

Апробация, в процессе иммунизации, различных иммунокорригирующих препаратов позволила уточнить показания к применению некоторых из них и рекомендовать их использование в целях фенотипической коррекции недостаточности иммунного ответа у детей с органическими формами повреждения центральной нервной системы. Принципиально новый подход к иммунизации детей с повреждениями нервной системы с учетом их иммунологической компетентности при ответе на различные бактериальные и вирусные антигены, позволил расширить показания к иммунизации детей раннего возраста и повысил эффективность проводимых прививок.

Использование иммунокорригирующей терапии у детей с цитомегалией и токсоплазмозом нецелесообразно так как не приводит к выраженному иммунологическому эффекту. В качестве критериев отбора детей на прививку рекомендована положительная динамика клинических симптомов и иммунологических показателей.

Внедрение результатов исследования. Дифференцированный подход к определению прививочного календаря, тактики иммунизации и медикаментозной коррекции вакцинального процесса у детей с различными исходами перинатальной патологии центральной нервной системы внедрены в практику работы детских больниц NN 5, 8, 19, 28, Центра клинической иммунологии и НПО "Особый ребенок"

Технология вакцинации детей с дефектами клеточно-гуморальных факторов иммунитета с применением иммунокорригирующей терапии ис-

пользуется в практической деятельности реабилитационных центров детских больниц г.Екатеринбурга и Свердловской области.

Расчитанные среднестатистические титры антител к ряду внутри-утробных вирусных инфекций (герпес, краснуха, цитомегалия) и токсоплазмозу используются в качестве критерия в постановке клинического диагноза в детских больницах NN 3 и 4.

Методические подходы к иммунизации детей различных групп риска включены в программы постдипломной подготовки на ФУВ Уральского государственного медицинского института, используется в педагогическом процессе на кафедре нейрохирургии, эпидемиологии УрГМИ.

Основные положения по вопросам специфической профилактики нашли свое отражение в главе "Специфическая профилактика инфекционных заболеваний у детей" Руководства по Детским инфекционным болезням (Екатеринбург, 1994) и методические рекомендации МЗ РСФСР "Организация работы врача-педиатра в поликлинике по профилактике и лечению инфекционных заболеваний у детей" (Екатеринбург, 1990).

Апробация работы. Основные положения обсуждены на республиканских совещаниях по вопросам "Совершенствования мероприятий по профилактике инфекционных заболеваний управляемых вакцинацией" в 1993 и 1994гг., Обществе детских врачей г.Москвы в 1994г. и Екатеринбурга в 1992г., медицинских советах в Департаменте здравоохранения Свердловской области, совещаниях педиатров в г.Ревде в 1993г. и в г.Первоуральске в 1992г.

Основные положения диссертации выносимые на защиту:

1. Органические повреждения ЦНС протекают на фоне Т-клеточного иммунодефицита, что определяет особенности кооперативного взаимодействия отдельных ИКК в иммунных реакциях и характер иммунного ответа.

2. Дети с органическими повреждениями ЦНС иммунологически компетентны и способны отвечать на тимусзависимые антигены, при этом характер ответа в значительной мере зависит от кратности введения препарата и особенностей кооперации отдельных ИКК в иммунных реакциях.

3. ЦМВ-инфекция и токсоплазмоз существенно влияют на иммунологическую характеристику ребенка формируя особенности его специфического ответа на антигены.

4. При одновременном введении 2-х тимусзависимых антигенов отмечается их конкуренция с формированием запоздалого иммунного ответа на один из них.

5. В целях повышения специфического иммунного ответа у детей с органическими повреждениями нервной системы показано применение иммунокорригирующей терапии препаратами со стимулирующим действием на Т-звено, что приводило к повышению доли лиц с сероконверсией и увеличению среднегеометрической титра антител.

Материалы диссертации использованы при:

1. Составление методических рекомендаций

- МЗ РФ "Клиническая оценка показателей периферической крови и иммунного статуса детей". Екатеринбург.-1993.-35с.

- ГУЗО "Организация туровой иммунизации детей против дифтерии на территории Свердловской обл." Екатеринбург.-1994.-4с.

2. Выступления на:

- Республиканских совещаниях по вопросам "Совершенствования мероприятий по профилактике инфекционных заболеваний управляемых вакцинацией" (23-24 ноября 1993г. г.Челябинск, 21-22 декабря 1994г. г.Екатеринбург)

- Республиканской научно-практической конференции "Семья-94"

(27-28 сентября 1994г. г.Екатеринбург)

- Московском обществе педиатров (24 ноября 1994г. Москва)
- Обществе детских врачей, иммунологов и эпидемиологов Свердловской области.

Основные положения диссертации опубликованы в 19 научных статьях и тезисах научных конференций, они вошли в главу "Вакцинопрофилактика" учебника "Детские инфекционные болезни".

Структура и объем диссертации.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований (4 главы), заключения, выводов и указателя литературы. Изложена на 527 листах машинописного текста, включает 120 таблиц, 27 рисунков. Библиографический указатель содержит 422 источника литературы, в том числе 113 зарубежных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Комплексные клинико-иммунологические исследования проведены 679 детям с родовыми повреждениями нервной системы. В соответствии с динамикой патологического процесса клиника и иммунология у 133 детей изучена на 7-10 день жизни, что согласно клинической классификации поражения нервной системы новорожденных и детей раннего возраста соответствовало острому периоду, 36 детей наблюдали в подострый период (1-4 мес.), 118 - в поздний восстановительный период, в том числе 38 с 6 до 12-месячного возраста, 80 - на втором году жизни и 589 детей - после 2-х лет, в период, соответствующий исходу патологического процесса в нервной системе.

В соответствии с исходами были сформированы 3 клинические группы: I группа - 164 ребенка с грубыми органическими формами

повреждения нервной системы, в том числе 90 ($54.8 \pm 1.6\%$) с эпилепсией и судорожным синдромом, 53 ($32.3 \pm 1.1\%$) с двигательными нарушениями, 10 ($6.0 \pm 2.2\%$) с прогрессирующей гидроцефалией и врожденными пороками развития мозга и 11 ($6.7 \pm 2.2\%$) с грубыми нарушениями психики и интеллекта. При распределении по полу мальчики составили $57.9 \pm 0.6\%$, девочки - $42.1 \pm 0.9\%$.

Во II группу были выделены 314 детей с функциональными повреждениями нервной системы, в том числе 160 ($50.9 \pm 0.5\%$) с умеренной внутричерепной гипертензией, 65 ($20.7 \pm 1.1\%$) с компенсированной гидроцефалией, 40 ($12.7 \pm 1.4\%$) с астено-невротическим синдромом и 33 ребенка ($10.5 \pm 1.6\%$) с задержкой темпов психического и интеллектуального развития и неврозоподобными состояниями. Соотношение мальчиков и девочек здесь соответствовало $62.1 \pm 0.4\%$ и $37.9 \pm 0.7\%$.

И III группа - дети с отягощенным анамнезом, но в момент осмотра не имеющие неврологических симптомов. Мальчиков в этой группе было $45.0 \pm 1.0\%$, девочек - $54.9 \pm 1.2\%$.

Во всех анализируемых группах патологии со стороны нервной системы сопутствовали соматические заболевания. Так в I группе доля таких детей составляла $51.8 \pm 0.79\%$, во II группе - $76.7 \pm 0.3\%$ и в III группе - $88.2 \pm 0.3\%$. Преобладала гастроэнтерологическая патология, далее аллергические заболевания кожи и респираторного тракта и на 3-м месте - почечная патология, у $25.4 \pm 0.6\%$ имели место сочетанные поражения.

Наряду с клинической характеристикой, для объективной оценки уровня поражения ЦНС использовали электрофизиологические методы: ЭЭГ, РеоЭГ, ЭХО-ЭС, НСГ, рентгенографию черепа, миографию, исследование глазного дна.

Иммунологические исследования проведены у 679 детей и 84 ма-

терей.

Микрофлора кожи и слизистых оболочек полости рта исследована в 21 паре ребенок-мать в период новорожденности. Первичный забор материала проводили на 7-10 день жизни ребенка и далее повторно обследовали через 10-14 дней.

С целью обработки технологии вакцинации детей с перинатальной патологией были привиты против кори 34 чел., против дифтерии вакцинированы 65 и ревакцинированы 44.

Для изучения эффективности иммуннокорригирующей терапии у 150 детей апробированы 5 препаратов (Т-активин, тималин, тимоген, левамизол, метилурацил). В дальнейшем, с учетом наибольшей клинической и иммунологической эффективности, для коррекции вакцинального процесса использовали тималин. Помимо традиционного способа применения препарата, методом инъекций, мы апробировали ингаляционный метод его введения с помощью микроволнового ингалятора типа "То-шех". На фоне иммунологической коррекции были привиты 46 детей, в том числе первично вакцинированы против дифтерии 21, повторно - 9, ревакцинированы - 16 и привиты против кори - 12 детей.

В процессе вакцинации у 14 детей исследована динамика кислотно-основного состава крови.

Иммунологические исследования выполнены на базе городского Центра лабораторной диагностики болезней матери и ребенка (Главный врач к.м.н. Бейкин Я.Б.). При трактовке иммунологических показателей оценивали относительные и абсолютные их значения. Абсолютные значения популяций Т-, В-лимфоцитов, их субпопуляций, НСТ-спонтанный, фагоцитарную активность гранулоцитов вычисляли через лейкоцитарную формулу общего анализа крови, взятого из периферической вены одновременно с кровью для иммунологического анализа. Результаты при-

ведены в международной системе единиц СИ.

Идентификацию Т-лимфоцитов проводили в реакции спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана (Е-РОК), В-лимфоцитов - эритроцитами мыши (М-РОК) [Петров Р.В., 1989; Лебедев К.А., 1990]. Количество теофиллинрезистентных клеток (популяция, обогащенная клетками, обладающими хелперной активностью) определяли путем подсчета Е-РОК после инкубации с 0.1 mol раствором теофиллина в среде 199 при t 37 град. в течении 1 часа. Количество теофиллин-чувствительных лимфоцитов (субпопуляция, обогащенная клетками с супрессорной активностью) вычисляли вычитанием Тфр-клеток из общего количества Е-РОК.

Уровень иммуноглобулинов определяли методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле (агар Дифко). В основу его положен метод G. Mancini (1965). Уровень IgE определяли методом ИФА с помощью кубинских тест-систем "Техносума".

Количество циркулирующих иммунных комплексов определяли антигенспецифическим методом V. Hashkova (1979) в модификации Гриневич Ю.А., Алферова А.М. [57] при помощи осаждения 3.75% полиэтиленгликолем (мм 6000) с последующим измерением светорассеивания исследуемых образцов сыворотки крови спектрофотометрией на СФ-46. Результаты оценивали в единицах экстинции.

Уровень комплемента определяли методом титрования по 50% гемолизу (CH₅₀) по EA Cabat (1968). Результаты оценивали в условных единицах гемолитической активности.

Комплекс изучения фагоцитарного состояния гранулоцитов предусматривал определение НСТ-теста и фагоцитарной активности нейтрофилов с суточной культурой золотистого стафилококка (штаммы 209).

Изучение окислительно-восстановительных процессов нейтрофилов

проводили по реакции восстановления нитросинего тетразолия [Park B.H., 1968; Риксман М.Е., 1981; Дуглас О.Ц., Куп П.Г., 1983].

Для определения поглотительной и переваривающей функции сегменто-ядерных нейтрофилов применяли методику В.М.Бермана - Е.М.Славской (1958) в модификации Е.А.Олейниковой (1981)

Исследования сыворотки крови на антитела к вирусам герпеса I и II типов, краснухи, цитомегалии и токсоплазмоза выполнены иммуноферментным методом (ИФА) с помощью диагностических наборов ТОО "Биосервис" и "Umelisa Toxoplasma" с использованием иммуноаналитического оборудования Multiscan PLUS (Labsystem) и SUMA 401 (TechnoSUMA).

Результаты расценивали как положительные, если оптическая плотность (ОП) при реакции исследуемой сыворотки с вирусным антигеном превышала ОП при реакции с контрольным антигеном более, чем на 0,2 оптических единиц (оп.ед.).

IgG антитела к возбудителю токсоплазмы определяли в ИФА с использованием кубинских тест-систем фирмы "Техносума".

Если уровень их превышал 12.5 МЕ/мл у взрослых и 11.4 МЕ/мл у детей, то кровь пациентов тестировалась на наличие IgM антител.

IgM антитела к токсоплазме и цитомегаловирусу определяли советско-швейцарскими диагностикумами фирмы СП "ДИАПлюс".

Исследование сывороток на антитела к кори, дифтерии и столбняку проводили в РПГА с эритроцитарными диагностикумами производства НИИЗМ им.Пастера по общепринятым методикам.

Кислотно-основной состав сыворотки крови определяли в автоматическом газоанализаторе марки "Automatic Blood Jassystem" фирмы AVL 993, позволяющей при определении pH, PCO и pO₂ в цельной крови, при заданной температуре, уровне гемоглобина и атмосферном давлении

нии рассчитывать ряд параметров, характеризующих постоянство внутренней среды организма.

Исследования микрофлоры кожи и слизистых оболочек полости рта выполнены в бактериологической лаборатории городского Центра санэпидемнадзора по методике предложенной сотрудниками НИИ биофизики (Методические рекомендации N 1830-78 "Об оценке иммунологической реактивности людей на основании состояния аутофлоры кожи и слизистых полости рта"), которая предусматривала одновременную оценку количественного и качественного состава флоры. Идентификацию гемолитических форм и кишечной палочки считали признаком угнетения иммунологической реактивности.

Статистическая обработка данных выполнена на персональном ЭВМ-386 с помощью пакета прикладных программ "Microstat" и "Excel".

Для решения поставленных задач был создан ряд файлов с учетом этиологии, клиники, иммунологической характеристики, особенностей вакцинального процесса и иммунореабилитации.

При статистической обработке материала использовали методы вариационной статистики: расчет средних величин, средне-квадратичных отклонений, коэффициентов корреляции, их достоверности, построение корреляционной матрицы, $\log$ среднегеометрических титров антител. Показатель достоверности различий (P) определяли по таблицам Стьюдента, различия считали достоверными при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

Проведенное исследование явилось попыткой на клинической модели детей с перинатальной патологией центральной нервной системы

и родовой травмой с учетом клинических, электрофизиологических и иммунологических данных раскрыть механизмы кооперативного взаимодействия специфических и неспецифических иммунологических факторов при введении авирулентных вирусов и анатоксинов с целью обоснования регулирующей функции центральной нервной системы в процессах становления иммунологической реактивности и формирования иммунокомпетентности.

Проведенное исследование показало, что степень тяжести перинатальной патологии нервной системы не зависит от состояния здоровья матери, её акушерского анамнеза, времени действия повреждающего фактора и продолжительности его действия. Однако установлена четкая корреляционная зависимость тяжести родового повреждения с характером течения родов и акушерскими манипуляциями. Так наиболее тяжелые повреждения имели место при медикаментозной стимуляции родов и акушерских пособиях, тогда как при оперативном родоразрешении частота тяжелых повреждений была минимальной и соответствовала случаям поздно принятого решения об оперативном родоразрешении.

Следовательно, значительная часть тяжелых повреждений нервной системы плода и новорожденного каким-то образом связана непосредственно с характером ведения родов. В связи с чем мы разделяем обеспокоенность неонатологов по поводу высокой доли травматических повреждений нервной системы, обусловленных качеством оказания акушерской помощи женщине [Самсыгина Г.А., 1990; Талалаев А.Г., Самсыгина Г.А., 1992]. На наш взгляд, при внутриутробной гипоксии плода, когда адаптационные возможности его снижены, акушерские манипуляции, со значительным травмирующим воздействием (акушерские щипцы, вакуум-экстракция) и длительная медикаментозная стимуляция должны быть заменены оперативным родоразрешением. Тяжесть повреж-

дения мозга плода коррелировала с возрастом женщины. У детей, рожденных женщинами старше 30 лет доля тяжелых повреждений была выше чем в группе женщин до 30 лет, что возможно обусловлено нарушениями в нейтроэндокринном и иммунном гомеостазе этих женщин и наибольшей частотой нарушений родовой деятельности, с последующим применением во время родов медикаментозной коррекции или акушерских пособий [Табл. 1].

Увеличение количества женщин имеющих очаги хронической инфекции в носоглотке и мочеполовой сфере, с их обострением во время беременности, а также острые инфекции у беременных на фоне гипохромной анемии не позволяли исключить возможность внутриутробного инфицирования плода в разные сроки беременности с повреждением центральной нервной системы.

1. Клинико-параклиническая характеристика детей в остром периоде.

Клиническая картина острого периода была достаточно однотипной и не зависела от характера повреждающего фактора и времени его действия в течении беременности. У всех обследованных имела место общемозговая симптоматика с преобладанием симптомов возбуждения или угнетения, которые в процессе наблюдения трансформировались один в другой. Об уровне поражения судить было достаточно сложно в связи с преобладанием гипоксемических и ирритативных явлений на фоне признаков интракраниальной гипертензии. При легкой и средне-тяжелой формах повреждения с большей частотой регистрировали синдромы повышенной нервно-рефлекторной возбудимости и гипертензионный, тогда как при тяжелых - синдромы общего угнетения, гипертензионно-гидроцефальный и судорожные пароксизмы [Табл. 2]. При

Таблица 1

Корреляционные связи между отдельными иммунологическими показателями в группах матерей до 30 и после 30-летнего возраста и их детей.

Иммунологические показатели	Матери				Дети матерей			
	До 30 лет		После 30 лет		До 30 лет		После 30 лет	
	r	p	r	p	r	p	r	p
T - B	0.44	<0.001	0.40	<0.05	0.46	<0.001	0.44	<0.001
B - Tфp	0.41	<0.001	0.30	>0.05	0.52	<0.001	0.57	<0.001
B - Tфч	0.30	<0.01	0.34	>0.05	-0.05	>0.05	0.28	<0.05
Tфp - Tфч	0.46	<0.001	0.27	>0.05	-0.10	>0.05	0.17	>0.05
B - Ig A	-0.27	<0.01	0.23	>0.05	0.24	<0.02	0.13	>0.05
B - Ig M	0.23	<0.05	0.38	<0.05	0.07	>0.05	-0.11	>0.05
B - Ig G	0.03	>0.05	-0.03	>0.05	0.10	>0.05	0.03	>0.05
Tфp - Ig A	-0.19	>0.05	0.04	>0.05	-0.04	>0.05	0.10	>0.05
Tфp - Ig M	0.24	<0.02	0.28	>0.05	-0.16	>0.05	-0.11	>0.05
Tфp - Ig G	-0.08	>0.05	-0.05	>0.05	-0.12	>0.05	-0.007	>0.05
ЦИК - Ig A	0.23	<0.05	0.07	>0.05	0.36	<0.001	0.44	<0.001
ЦИК - Ig M	0.01	>0.05	0.44	<0.02	0.39	>0.05	0.08	>0.05
ЦИК - Ig G	0.16	>0.05	-0.62	<0.001	0.09	<0.001	-0.2	>0.05

Таблица 2

Синдромы повреждения нервной системы у
новорожденных детей в остром периоде.

Форма тяжести	КЛИНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ												В С Е Г О	
	Повышенной НРВ.		Гипертензи- онный.		Гидроце- фальный.		Гипертензи- онно-гидро- цефальный.		Общего уг- нетения.		Судорожный			
	М	% ± m	М	% ± m	М	% ± m	М	% ± m	М	% ± m	М	% ± m	М	% ± m
Легкая	3	27,2± 4,9	5	45,4± 3,3 **	-	-	1	9,1± 9,5	2	18,1± 6,3	-	-	11	7,5± 3,0
Средне-тяжелая	21	23,3± 1,9 ***	38	42,2± 1,2 ***	3	3,3± 5,6	17	18,8± 1,4	6	6,6± 3,9 ***	5	5,5± 4,3 ***	90	68,4± 0,6
Тяжелая	2	6,2± 6,8	6	18,7± 4,3	3	9,3± 5,5	7	21,8± 3,3	6	18,7± 3,6	8	25,0± 3,0	32	24,1± 1,5
Итого	26	19,5± 1,7	49	36,8± 1,1	6	4,5± 3,9	25	18,7± 1,8	14	10,5± 2,5	14	9,7± 2,6	133	100,0

Достоверность различия показателей ($P < 0,05$)

- * - легкой формы со средне-тяжелой;
- ** - легкой формы с тяжелой;
- *** - средне-тяжелой формы с тяжелой.

параклиническом обследовании выявляли ЭХО-признаки отека мозга и перивентрикулярной ишемии. Изменения на ЗЭГ коррелировали с тяжестью процесса и у детей с тяжелыми формами характеризовались либо угнетением БЭА мозга, либо повышением пароксизмальной ее активности, тогда как при средне-тяжелых повреждениях имела место ирригация стволовых структур.

Иммунологическая характеристика детей с перинатальной патологией имела свои особенности, которые проявлялись лейкоцитозом в периферической крови с пропорциональным увеличением всех форменных элементов. Однако достоверным, по сравнению с возрастной нормой, было увеличение моноцитов, популяций и субпопуляций Т-лимфоцитов, комплемента и большинства классов иммуноглобулинов, что возможной отражало адаптационную реакцию иммунной системы на родовой стресс и зависело от иммунокомпетентности матери, патологии плаценты и, возможно, внутриутробного инфицирования [Табл. 3]. Интенсивность иммунологических нарушений определяла форма тяжести повреждения нервной системы, так у детей с тяжелыми повреждениями наиболее характерной была эозинопения, 0-лимфопения и повышение Тфч-клеток, обеспечивающих супрессивную направленность иммунных реакций. Кооперация отдельных ИКК у детей с тяжелыми формами была более выраженной ($P < 0.01$), что могло быть показателем их высоких компенсаторных возможностей. Вместе с тем, изменения в иммунологическом профиле детей в виде повышения количества отдельных популяций и субпопуляций лимфоцитов, увеличение числа моноцитов, повышение IgM, более чем в 3 раза по сравнению с возрастной нормой и высоким содержанием IgA и IgE, в условиях повышения кооперации отдельных ИКК, могли быть показателями преждевременной антигенной стимуляции иммунной системы, что не исключало вариант внутриутробной инфекции

Таблица 3

Иммунологическая характеристика новорожденных
детей и формы тяжести повреждения нервной системы.

Показатели иммунитета $\times 10$	Формы тяжести			Р 1	Р 2	Р 3
	легкая	средне-тя- желая	тяжелая			
	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$			
лейкоциты	12.40 $\pm$ 1.83	10.01 $\pm$ 0.46	10.95 $\pm$ 0.76	>0.05	>0.05	>0.05
эозинофилы	0.60 $\pm$ 0.15	0.36 $\pm$ 0.03	0.27 $\pm$ 0.03	>0.05	<0.02	<0.05
нейтрофилы	4.59 $\pm$ 1.21	3.60 $\pm$ 0.32	4.60 $\pm$ 0.61*	>0.05	>0.05	>0.05
лимфоциты	5.84 $\pm$ 0.51	4.99 $\pm$ 0.19	4.84 $\pm$ 0.40	>0.05	>0.05	>0.05
моноциты	1.27 $\pm$ 0.21*	1.00 $\pm$ 0.05*	1.01 $\pm$ 0.07*	>0.05	>0.05	>0.05
Т-лимфоц.	2.41 $\pm$ 0.20*	2.31 $\pm$ 0.09*	2.39 $\pm$ 0.23*	>0.05	>0.05	>0.05
В-лимфоц.	0.59 $\pm$ 0.12	0.58 $\pm$ 0.05	0.61 $\pm$ 0.10	>0.05	>0.05	>0.05
О-лимфоц.	2.93 $\pm$ 0.51	1.98 $\pm$ 0.11*	1.96 $\pm$ 0.15*	>0.05	>0.05	>0.05
ТФр-лимфоц	1.64 $\pm$ 0.20*	1.76 $\pm$ 0.11*	1.73 $\pm$ 0.21	>0.05	>0.05	>0.05
ТФч-лимфоц	0.77 $\pm$ 0.16	0.72 $\pm$ 0.06	0.75 $\pm$ 0.12*	>0.05	>0.05	>0.05
НСТ-тест	1.16 $\pm$ 0.34	0.66 $\pm$ 0.08	0.65 $\pm$ 0.11	<0.01	>0.05	>0.05
ЦИК (ЕД.оп)	48.63 $\pm$ 16.28*	28.29 $\pm$ 3.83	38.35 $\pm$ 7.35*	<0.002	>0.05	>0.05
СН.50 ЕД	47.77 $\pm$ 3.55*	48.84 $\pm$ 1.04*	50.16 $\pm$ 1.69*	>0.05	>0.05	>0.05
IgA г/л	0.17 $\pm$ 0.04*	0.10 $\pm$ 0.01*	0.15 $\pm$ 0.02*	<0.05	>0.05	<0.01
IgM г/л	0.66 $\pm$ 0.12*	0.68 $\pm$ 0.04*	0.72 $\pm$ 0.05*	>0.05	>0.05	>0.05
IgG г/л	6.79 $\pm$ 0.32	7.16 $\pm$ 0.28	7.32 $\pm$ 0.54	>0.05	>0.05	>0.05
IgE МЕ/мл.	23.95 $\pm$ 3.15*	30.73 $\pm$ 7.63*	23.57 $\pm$ 2.36*	>0.05	>0.05	>0.05
АФ	2.86 $\pm$ 1.81	1.59 $\pm$ 0.26	1.30 $\pm$ 0.25	>0.05	>0.05	>0.05
ИФ	11.41 $\pm$ 2.53	10.94 $\pm$ 1.29	11.48 $\pm$ 2.34	>0.05	>0.05	>0.05
ЭФ	0.33 $\pm$ 0.02	0.40 $\pm$ 0.02	0.59 $\pm$ 0.06	<0.05	<0.001	<0.002

Примечание: * - достоверные различия с показателями здоровых детей
Сопоставление показателей: Р1 - легкой и средне-тяжелой формы;
Р2 - легкой и тяжелой формы; Р3 - средне-тяжелой и тяжелой формы.

плода. Таким образом, наряду с традиционно действующими факторами не исключалась возможность реализации инфекционного агента. У детей с инфекционной патологией нервной системы, наряду с группой сочетанных повреждений гипоксически-травматического и токсико-гипоксического характера, имели место наиболее выраженные изменения иммунологического профиля. Что проявлялось в уменьшении количества лейкоцитов, эозинопении, снижении числа Т- и В-лимфоцитов, нарушении количества и взаимоотношения иммунорегуляторных субпопуляций, снижении количества ЦИК и более низком уровне комплемента, в связи с возможным потреблением его в иммунных реакциях [Табл. 4]. Дети с внутриутробной инфекцией имели нарушения кооперации отдельных ИКК, при этом отмечена потеря кооперации Т-В, Тфр-В, Тфч-В-лимфоцитов, при повышении корреляции Тфр-IgM ($r = -0.55$) ЦИК-IgA ($r = -0.63$) при $P < 0.001$.

У детей с сочетанными повреждениями, по сравнению с другими группами, имело место нарастание показателей кооперации Тфр-Тфч-лимфоцитов, что возможно, определяло и большую супрессивную направленность иммунных реакций.

Наличие сильных корреляционных связей в группах с различным характером повреждения нервной системы мы расценивали как показатель высоких адаптационных возможностей иммунной системы, реализуемых через взаимодействие отдельных ИКК в иммунных реакциях. Помимо формы тяжести повреждения нервной системы и его этиологии, на иммунологическую характеристику новорожденного влиял и иммунный статус матери. Так в первые дни жизни ребенка, в условиях избыточной антигенной нагрузки, концентрация иммуноглобулинов коррелировала с соответствующими показателями матери, тогда как при повторном обследовании уже на 30 день жизни у детей с поражением цент-

Таблица 4

Иммунологическая характеристика новорожденных детей
и этиология перинатального повреждения нервной системы.

Показатели иммунитета х 10	Этиология повреждения			
	травмати- ческая	гипоксичес- кая	сочетанная	инфекцион- ная
	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m
лейкоциты	10.77±0.82	11.51±0.92	9.86±0.45	7.36±0.84
эозинофилы	0.36±0.06	0.40±0.06	0.34±0.04	0.27±0.04
нейтрофилы	3.99±0.76	4.15±0.56	3.82±0.34	3.05±0.67
лимфоциты	5.50±0.32	5.43±0.93	4.67±0.23	4.54±0.37
моноциты	0.97±0.07*	1.13±0.10*	0.99±0.05*	0.81±0.12
T-лимфоциты	2.51±0.21*	2.62±0.14*	2.12±0.12*	2.37±0.19*
B-лимфоциты	0.70±0.10	0.65±0.09	0.50±0.05	0.24±0.04*
O-лимфоциты	2.08±0.17	2.37±0.25	1.89±0.10*	2.01±0.27
Тфр-лимфоц.	2.03±0.23	1.95±0.16	1.55±0.12	1.58±0.14
Тфч-лимфоц.	0.57±0.06*	0.79±0.09*	0.77±0.08*	0.72±0.11*
НСТ-тест	0.80±0.18	0.82±0.15	0.61±0.07	0.62±0.25
ЦИК (ЕД.оп.)	32.88±9.07	40.67±7.53*	27.91±3.91	50.18±10.73*
СН.50 ЕД	48.48±1.84*	47.24±1.57*	50.53±1.27*	46.24±1.69*
IgA г/л	0.09±0.01*	0.14±0.01*	0.12±0.01*	0.11±0.002*
IgM г/л	0.63±0.07*	0.66±0.05*	0.73±0.05*	0.77±0.10*
IgG г/л	7.29±0.57	7.39±0.38	6.91±0.34	7.03±0.46
IgE г/л	23.95± 3.15*	42.7± 21.40*	22.55± 1.53*	21.92±1.78
АФ	2.86±1.83	1.46±0.30	1.91±0.35	2.26±0.60
ИФ	1.41±2.53	10.29±1.31	10.61±1.50	8.66±1.21
ЭФ	0.33±0.02	0.46±0.04	0.44±0.03	0.50±0.04

Примечание:

* - достоверные различия с показателями здоровых детей. P<0.05

ральной нервной системы имела место потеря корреляционных связей этих показателей, т.е. влияние иммунологического потенциала матери на процесс адаптации ребенка отмечается только в первые дни [Табл. 5]. К окончанию периода новорожденности в иммунологическом отношении ребенок должен стартовать самостоятельно. Контрольные исследования уровней специфической защиты новорожденных к ряду детских инфекций, реализуемой через пассивно переданные через плаценту материнские антитела, показали, что при первом обследовании уровень специфической защиты новорожденных к кори, дифтерии и столбняку соответствовал таковому их матерей, как по числу лиц с сероконверсией, так и по величине титров специфических антител. Однако, при повторном обследовании через 2-3 недели установлено интенсивное увеличение количества детей с отрицательными результатами серологических реакций. Процессы угасания иммунитета при каждой из инфекции имели свои особенности, так при кори имело место уменьшение количества детей с "высокими" титрами (1:160 и более) и увеличение доли серонегативных с 24.1 ± 3.2 до $34.4 \pm 0.36\%$. При дифтерии и столбняке титры не имели столь выраженной отрицательной динамики, тогда как доля детей без сероконверсии к дифтерии увеличивалась с $25.0 \pm 3.2\%$ до $40.6 \pm 1.1\%$, при этом специфическая защищенность от столбняка практически не изменялась.

Полученные нами данные не соответствуют общепринятому положению по длительности специфической защищенности детей первого года жизни к ряду детских инфекций (корь, дифтерия) обусловленной трансплацентарной передачей материнских антител, что свидетельствует о более интенсивной их потере при перинатальной патологии нервной системы. По нашим данным процессы снижения специфической защиты и катаболизм материнских IgG происходит настолько интенсив-

Корреляционная матрица иммунологических показателей матери и новорожденного ребенка (1 обследование).

Иммунологические показатели матерей	И М М У Н О Л О Г И Ч Е С К И Е П О К А З А Т Е Л И Д Е Т Е Й												
	Л	Н	Лим	М	Т	В	ТФр	ТФч	НСТ	ЦИК	IgA	IgM	IgG
лейкоц. (Л)	-0.36	0.41	0.52*	0.10	0.47	0.30	0.44	-0.15	0.05	-0.14	-0.30	0.08	0.09
нейтроф. (Н)	0.06	0.25	0.56*	0.23	0.59*	0.30	0.56*	-0.06	0.24	-0.22	-0.38	0.01	-0.13
лимфоц. (Лим)	-0.29	0.17	-0.07	-0.20	-0.22	-0.08	-0.26	-0.07	-0.28	0.11	0.19	0.12	0.30
моноц. (М)	-0.52*	0.26	-0.17	-0.26	-0.27	0.02	-0.24	-0.11	0.04	0.14	0.10	-0.18	0.21
Т-лимфоциты (Т)	-0.51*	0.66*	-0.26	-0.20	-0.27	-0.09	-0.27	0.018	0.19	0.08	0.48	0.02	0.12
В-лимфоциты (В)	-0.53*	0.34	-0.08	-0.12	-0.15	-0.12	-0.17	0.13	0.27	-0.003	0.76*	-0.24	0.23
ТФр-лимфоц. (ТФр)	-0.04	0.29	-0.33	-0.12	-0.39	-0.20	-0.20	-0.22	-0.28	0.07	0.17	0.49	0.48
ТФч-лимфоц. (ТФч)	-0.4	0.49	-0.25	-0.24	-0.25	-0.09	-0.30	0.18	0.44	-0.05	0.53*	-0.35	-0.02
НСТ-тест	0.22	-0.001	0.20	0.32	0.47	0.25	0.52*	-0.05	0.05	-0.35	-0.33	-0.05	0.16
ЦИК (ЕД.оп)	0.16	0.33	-0.28	-0.13	-0.18	-0.09	-0.17	0.17	0.55*	-0.17	-0.06	-0.44	0.08
IgA г/л	0.19	0.27	0.10	0.41	0.18	-0.19	0.32	-0.21	0.13	-0.08	0.52*	0.36	0.20
IgM г/л	0.04	0.25	-0.23	-0.03	-0.32	-0.17	-0.11	-0.38	-0.29	-0.06	0.15	0.58*	0.16
IgG г/л	-0.22	-0.44	0.32	0.44	0.47	0.16	0.44	-0.10	-0.30	-0.23	0.08	0.26	0.56*

но, что к концу первого месяца жизни $34.4 \pm 2.4\%$ детей не имеют защиты от кори и $40.6 \pm 1.1\%$ - от дифтерии, тем самым формируя контингенты с повышенным риском заболевания, что требует пересмотра тактики вакцинации этих детей и оценки их значимости в эпидемическом процессе.

Учитывая изменения в иммунологической характеристике детей, свидетельствующие о их преждевременной антигенной стимуляции, мы проанализировали уровни микробной обсеменности кожи и слизистых оболочек полости рта у детей и матерей в иммунологических парах "ребенок-мать" и получили данные о более высокой обсеменности детей по сравнению с матерями, хотя по количеству лиц с колониями стафилокока и гемолизирующей флорой различия в группах не были статистически достоверными. Обсеменность слизистых оболочек у детей была менее выраженной, в меньшем проценте выделяли и гемолизирующие формы микробов. Отсутствие полного соответствия между показателями микробной обсеменности кожи и слизистых оболочек полости рта новорожденных и их матерей позволяло предположить большую зависимость этих показателей от микробного пейзажа учреждения, чем от микрофлоры матери. Иммунологический профиль детей с гемолизирующей флорой отличался от такового у детей без гемолизирующей флоры некоторым повышением в периферической крови лейкоцитов, эозинофилов, реакцией фагоцитарного звена, в виде не только увеличения общего количества гранулоцитов, но и их более высокой функциональной активности. У них имело место повышение кооперации отдельных ИКК (Т-В, Тфр-В), но отсутствие связи Тфр-Тфч ($r = -0.01$, против $r = 0.57$ у детей без гемолизирующей флоры), а также корреляционных связей Тфр-IgM, ЦИК-IgG, которые во второй группе отличались большей напряженностью ($r = -0.54$ и $r = 0.55$ при $P < 0.05$ соответс-

твенно). В дальнейшем у части детей в условиях избыточной антигенной нагрузки имело место нарушение адаптационных механизмов с последующей генерализацией инфекции. При этом частота генерализованной гнойной инфекции у детей, выделяющих гемолизирующую флору, была достоверно выше, чем в группе детей без гемолизирующей флоры ($60.0 \pm 3.6\%$ против $14.2 \pm 9.2\%$ $t < 2,0$), тогда как число детей с "малой" гнойной инфекцией не зависело от уровней микробной обсемененности кожи и слизистых оболочек.

Следовательно, характер иммунологической перестройки новорожденного в условиях антигенной нагрузки в виде увеличения количества отдельных ИКК, усиления их кооперации в иммунных реакциях, перестройки фагоцитарного звена с повышением функциональной активности гранулоцитов могут быть показателями его иммунологической компетентности в этот период, а его реакция на антиген является проявлением универсального механизма защиты, который вероятно запрограммирован генетически.

На этот механизм влияют иммунологическое здоровье матери, характер родов, форма тяжести повреждения нервной системы и этиология. Полученные нами данные по нарушению адаптационных реакций новорожденных с перинатальной патологией нервной системы при избыточной антигенной нагрузке, с последующей генерализацией гнойной инфекции, а также катаболизму материнских IgG и специфических антител к ряду прививаемых инфекций, позволяют говорить о иммунокомпрометированности детей с этой патологией. Изменение показателей клеточного иммунитета, с разбалансировкой взаимоотношения иммунорегуляторных субпопуляций и нарушения кооперации отдельных ИКК в иммунных реакциях, позволяют рекомендовать средства фенотипической коррекции иммунного ответа.

2. Клинико-параклиническая характеристика детей в восстановительный период.

В ранний восстановительный период, несмотря на положительную динамику, все дети сохраняли симптомы поражения нервной системы разной степени интенсивности. Неврологические нарушения зависели от формы тяжести повреждения центральной нервной системы в остром периоде. Манифестность клинических проявлений коррелировала с результатами параклинического обследования и свидетельствовала о сохраняющихся нарушениях гемо- и ликвородинамики, значительном влиянии на кору стволовых структур и ретикулярной формации мозга. Восстановление иммунологических показателей происходило достаточно интенсивно, в результате по количественным параметрам Т-звена эти дети не отличались от здоровых, хотя в гуморальном звене имели место достоверно более низкие показатели В-лимфоцитов и 2-х классов иммуноглобулинов (А и М), при повышении IgG и количества ЦИК (35.58 ± 11.53 против 12.17 ± 1.6 ЕД.оп.), что указывало на снижение активности клеточно-гуморальных реакций.

При исследовании кооперативного взаимодействия отдельных ИКК установлено снижение количества достоверных коррелятивных связей между Т-В, Тфр-В, Тфр-Тфч-лимфоцитами, при повышении кооперации Тфр-В-клеток ($r = -0.84$ $P < 0.001$) и отсутствием корреляционной связи между ИКК и уровнями иммуноглобулинов. У детей с более грубой неврологической симптоматикой кооперация отдельных ИКК практически отсутствовала, тогда как при функциональных неврологических нарушениях имело место взаимодействие Тфр-Тфч ($r = -0.59$ $P < 0.05$), а также отдельных ИКК и ЦИК с уровнями иммуноглобулинов по варианту корреляционной связи высокой степени интенсивности ($r = 0.62$ и $r = 0.71$ $P < 0.05$), тогда как различия в количестве основных популяций

и субпопуляций лимфоцитов были недостоверными.

В поздний восстановительный период в 2,6% случаев имело место восстановление нарушенной функции центральной нервной системы. Клинические проявления этого периода зависели от формы тяжести повреждения центральной нервной системы в острый период. Так у детей с тяжелыми повреждениями с наибольшей частотой формировались церебрастенический и судорожный синдромы (44.4 ± 3.7 и $22.2 \pm 6.2\%$ против 32.1 ± 2.7 и $10.7 \pm 5.4\%$ при средне-тяжелых повреждениях). Психоклинические исследования позволяли определить уровень повреждения. На ЭЭГ в этот период имела место задержка формирования возрастной фенологии, с регистрацией судорожной активности мозга с локализацией в определенных участках коры и изменения гемодинамики.

В иммунологическом профиле детей в этот период четко прослеживалась зависимость формы тяжести повреждения центральной нервной системы и характера иммунологической реактивности ребенка. При этом имели место нарушения в количественных параметрах клеточного и гуморального иммунитета в виде снижения как общего количества лимфоцитов, так и отдельных их популяций и субпопуляций. В этом возрасте появилась тенденция к формированию Т-клеточного иммунодефицита с нарушением кооперации отдельных ИКК и изменением активности клеточно-гуморальных иммунных реакций, хотя различия между группами с регрессирующей и сохраняющейся неврологической симптоматикой по количественным иммунологическим параметрам не были статистически достоверными. В большей степени межгрупповые различия проявлялись в характере кооперативного взаимодействия отдельных ИКК в иммунных реакциях. Так у детей с манифестными клиническими проявлениями кооперация Т-В, Тфр-В, Тфч-В-клеток соответствовала

связям высокой степени напряженности, что могло быть показателем компенсаторных возможностей иммунной системы у детей этой группы.

Следовательно, несмотря на тяжесть неврологических нарушений, иммунная система имела значительный резерв адаптационных возможностей, направленных на сохранение постоянства внутренней среды организма.

Полученные нами клинические данные по динамике неврологических симптомов у детей с перинатальной патологией центральной нервной системы, свидетельствуют о нарушении процесса восстановления её функции: выраженных расстройствах церебральной гемо- и ликвородинамики, с задержкой формирования нормальной биоэлектрической активности и ирритативным влиянием на кору подкорковых образований мозга. К году восстановление функции центральной нервной системы можно было констатировать только у 2.6% детей, тогда как у 10.5±4.7% формировались грубые повреждения нервной системы и у 84.2% неврологические симптомы имели недифференцированный характер. К 2-летнему возрасту полное восстановление имели 15.0±2.6%, органические повреждения - 18.7±2.3% и функциональные нарушения - 66.2±0.79%. Наши данные по динамике неврологических нарушений и исходу перинатальной патологии нервной системы не соответствуют приводимым другими авторами, которые описывали на 1 году жизни полное восстановление функции нервной системы у половины детей с перинатальной патологией [Савельева Г.М. и соавт. 1989; Хасанов А.А., 1992; Шадрин Р.Д. и соавт., 1987, 1993]. Возможно, что на неудовлетворительные показатели исходов перинатальной патологии нервной системы в нашем исследовании повлияла селективная методика отбора детей с наиболее тяжелыми формами повреждения, поступивших для II этапа выхаживания в специализированное отделение.

3. Иммунологическая реактивность детей с исходами перинатальной патологии центральной нервной системы.

Учитывая то, что иммунокомпетентность ребенка была прямопропорциональна тяжести повреждения центральной нервной системы, мы проанализировали иммунологический профиль 589 детей с различными исходами перинатальной патологии нервной системы. По клинике этих детей можно было разделить на 3 группы, в том числе 164 ребенка имели органические повреждения, 314 - функциональные и 111 - указание на повреждение центральной нервной системы в родах, но с выздоровлением. По клиническим синдромам группы были довольно неоднородными. При функциональных нарушениях наиболее характерными были синдромы внутричерепной гипертензии и компенсированной гидроцефалии, которые регистрировали соответственно в $44.2 \pm 0.6\%$ и $33.4 \pm 0.8\%$, у 25% детей имели место сочетанные нарушения.

В группе с органическими повреждениями наибольшее количество составляли дети с судорожным синдромом и эпилепсией, а также двигательными нарушениями, соответственно 52.8 ± 0.8 и $32.3 \pm 4.9\%$.

Данные клиники во всех анализируемых группах соответствовали результатам параклинического обследования. При функциональных нарушениях в большей степени имели место изменения церебральной гемодинамики. У детей с органической патологией ЦНС аналогичные изменения выявляли при эпилепсии и судорожном синдроме, тогда как при двигательных нарушениях подобные проявления имели место при сочетанных повреждениях, осложненных гипертензионным, гипертензионно-гидроцефальным синдромом или судорожными пароксизмами. Изменения БЭА мозга коррелировали с тяжестью клинических проявлений повреждения нервной системы и характером патологии. Для детей с эпилепсией и судорожным синдромом наиболее характерными

были неспецифические изменения основного ритма с элементами возбудимости подкорковых образований на фоне неустойчивой корковой ритмики. В 28.8±2.3% обнаруживали комплексы пик-волна, свидетельствующие о сформировавшемся очаге эпиактивности.

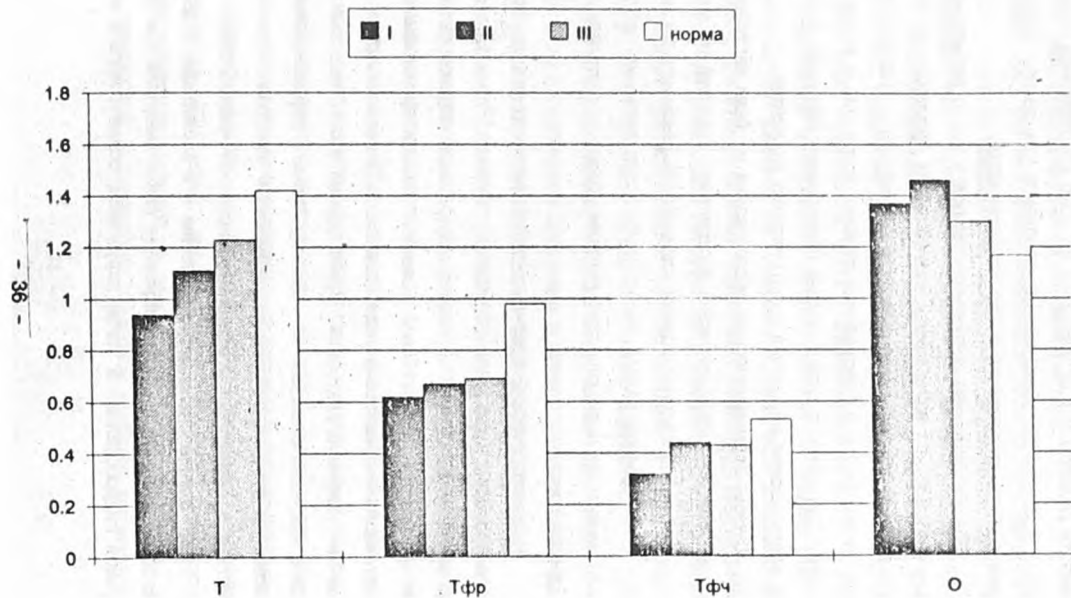
При двигательных нарушениях наиболее часто регистрировали изменение БЭА с нарастанием ирритативных процессов на стволовом и подкорковом уровне, межполушарную асимметрию с гиперсинхронизирующей активностью в центральных отделах полушарий и очаги эпиактивности. Для детей с психическими нарушениями наиболее типичными были обшемозговые изменения ирритативного характера.

Прочие параклинические исследования не были настолько специфичны, поэтому между группами достоверных различий не выявлено.

При выздоровлении полной клинической реабилитации не наступало, у них формировалась вегето-сосудистая дистония, дети предъявляли жалобы на периодические головные боли и остались гелио- и баррозависимыми.

Иммунологический профиль детей зависел от исхода патологического процесса в центральной нервной системе [Рис. 1]. При грубых органических формах повреждения центральной нервной системы, независимо от возраста ребенка, наиболее характерными были изменения клеточного иммунитета в виде снижения общего количества Т-лимфоцитов и иммунорегуляторных субпопуляций с особенностью кооперации ИКК в иммунных реакциях по варианту прямых корреляционных связей высокой и средней степени интенсивности. Иммунологическая характеристика в значительной степени зависела от клинического синдрома, в этом случае имели место различия и в кооперации отдельных ИКК. Наиболее интенсивные корреляционные связи выявляли при прогрессирующей гидроцефалии, а также нарушениях психического и интеллекту-

Т-клеточный иммунитет детей старше 7 лет с различными исходами повреждения нервной системы



ального развития и менее интенсивные - при эпилепсии и судорожном синдроме.

У детей с функциональными неврологическими нарушениями в группе до 2-х лет количество ИКК было снижено соответствовала таковому детей с органическими формами повреждения центральной нервной системы, тогда как после 3-х лет все более приближалась к показателям здоровых детей того же возраста. Различия между группами имели место по степени кооперации отдельных ИКК, корреляционные связи отдельных ИКК у детей старше 2-х лет соответствовали малой степени интенсивности или вообще отсутствовали. Возможно, что при благоприятном исходе патологического процесса в нервной системе и отсутствии антигенной нагрузки кооперация отдельных ИКК не была столь необходимой и поэтому корреляционные связи теряли свою напряженность. Изменения в клеточном иммунитете детей сохранялись во все возрастные периоды и не зависели от сопутствующей соматической патологии.

Таким образом, при перинатальной патологии центральной нервной системы формировалось состояние вторичной иммунологической недостаточности, которое более всего манифестировалось у детей с исходом в грубые органические формы повреждения нервной системы.

При функциональных неврологических нарушениях полной иммунологической реабилитации не наступало, поэтому даже в старших возрастных группах имели место отклонения от количественных параметров возрастной нормы.

При выздоровлении восстановление количественных иммунологических параметров происходило достаточно интенсивно, хотя некоторые из них так и не достигали показателей возрастной нормы даже у детей старшего возраста, например количество В-лимфоцитов и неко-

торых классов иммуноглобулинов, что могло быть либо показателем нарушения образования этого клона лимфоцитов, при сохранной функциональной активности, либо свидетельствовать о перераспределении этих клеток за счет нарушения процессов их рециркуляции в организме.

4. Клинико-параклиническая характеристика детей с ЦМВИ и токсоплазмозом.

Из числа детей с перинатальной патологией центральной нервной системы 15.9±3.4% составляли внутриутробные инфекции. Рассчитанные нами средние титры антител к этим инфекциям во все возрастные периоды явились критерием для лабораторного подтверждения клинического диагноза. Так из 133 детей с перинатальной патологией центральной нервной системы в 7 случаях была установлена ЦМВ-этиология. Титры специфических ЦМВ-антител у этих детей соответствовали 25000.0±3339.3 ЕД.оп. и были в 16,3 раза выше аналогичных показателей у их матерей. К году титры снижались, однако не достигали контрольных показателей своей возрастной группы (17777.0±6979.7 ЕД.оп. против 998.0±450.0 ЕД.оп.).

У детей с ЦМВ-инфекцией клинические симптомы поражения НС не отличались от таковых у детей с перинатальной патологией другой этиологии. Из синдромов острого периода доминировали гипертензионный и гипертензионно-гидроцефальный. Различия имели место лишь в частоте висцеральных нарушений, которые проявлялись синдромом желтухи, преимущественно по варианту конъюгационной, гепатомегалией, анемией, геморрагическим синдромом. Таким образом, при генерализованной ЦМВИ, в острый период наиболее характерными были вегетативно-висцеральные нарушения, тогда как изменения со стороны ЦНС ими-

тировали клинику отека мозга на фоне нарушений гемо-ликвородинамики.

Иммунологическая характеристика детей с ЦМВИ, по сравнению со здоровыми новорожденными, характеризовалась значительным снижением В-лимфоцитов (0.17 ± 0.03 против 0.57 ± 0.08) увеличением количества ЦИК (81.5 ± 16.8 против 16.0 ± 7.0 ЕД.оп.) и повышением иммуноглобулинов классов М и А. Изменения Т-лимфоцитов характеризовались некоторым их снижением, по сравнению со здоровыми новорожденными и достоверным снижением их числа по сравнению с группой детей с перинатальной патологией другой этиологии (травматической, гипоксической и сочетанной при $P < 0.05$). Различия между группами детей с ЦМВИ и не имеющих серологических маркеров цитомегалии имели место по количеству ЦИК и 2-х классов иммуноглобулинов (IgA и IgM), уровни которых у детей с ЦМВИ были достоверно более высокими ($P < 0.001$). Значительные изменения имели место в характере взаимодействия отдельных ИКК. Так при первичном обследовании количество достоверных корреляционных связей у детей с серологическими маркерами цитомегалии было выше чем в контрольной группе, по характеристике это были связи прямые с высокой степенью напряженности, кроме кооперации Тфр-Тфч ($r = 0.06$), при высоких корреляциях между отдельными ИКК, ЦИК и уровнями иммуноглобулинов А и М.

В контрольной группе корреляционные связи отдельных ИКК практически отсутствовали, кроме кооперации Тфр-Тфч ($r = -0.47$), а кооперация ИКК, ЦИК с уровнями иммуноглобулинов соответствовала связям высокой степени интенсивности.

При повторном обследовании характер взаимодействия между отдельными иммунологическими показателями в группах значительно изменялся.

Так у детей с ЦМВИ нарушалась кооперация Т-В, Тфр-В, Тфч-В, тогда как взаимодействие Тфр-Тфч-лимфоцитов соответствовало корреляционным связям высокой степени ($r=0.98$ $P<0.001$). Вероятно повышение Тфч-лимфоцитов с усилением кооперации Тфр-Тфч могло свидетельствовать о повышении супрессивного потенциала иммунных реакций у детей с внутриутробной ЦМВИ. В гуморальном звене имели место изменения, свидетельствующие о преждевременной активации иммунной системы без нарушения корреляционных связей отдельных клеток и ЦИК с уровнями иммуноглобулинов. По сравнению с первичным обследованием имело место усиление кооперации ИКК и ЦИК с уровнями IgG по варианту прямых корреляционных связей высокой степени интенсивности (В-IgG $r=0.81$ $P<0.02$, Тфр-IgG $r=0.63$ $P<0.05$, ЦИК-IgG $r=0.71$ $P<0.05$).

В подострый период для детей с ЦМВИ более типичным было формирование гипертензионно-гидроцефального синдрома, при котором явления гидроцефалии прогрессивно нарастали. Данные клиники соответствовали результатам параклинического обследования. Имело место нарушение формирования основного ритма БЭА мозга со значительным ирритативным влиянием ствола. Дети этой группы сохраняли вегетативно-висцеральные нарушения в виде изменения моторной функции кишечника и желчевыводящих путей, гепатолиенального синдрома при нормальной активности трансаминаз.

В их иммунологическом профиле наиболее характерными были снижение количества основных популяций и субпопуляций лимфоцитов, увеличение 0-клеток. Тогда как показатели характеризующие гуморальное звено не имели столь значительных различий от таковых у здоровых детей того же возраста. Кооперация основных ИКК соответствовала корреляционным связям средней и высокой степени, особенно

в вариантах взаимодействия Тфр-Тфч и Тфч-В-клеток ($r=0.66$ и $r=0.54$ соответственно, при $P<0.02$). Корреляции между отдельными ИКК, ЦИК и иммуноглобулинами сохранялись на достаточно высоком уровне и были статистически достоверными. Увеличение количества О-клеток, как популяции содержащей натуральные киллеры, цитотоксические L-клетки и клетки предшественники могло быть расценено как реакция иммунной системы на сохраняющуюся, в условиях значительной супрессивной направленности иммунных реакций, персистенцию ЦМВ в организме. Титры специфических ЦМВ-антител выявляли на зысоком уровне (25000.0 ± 5000.0 ЕД.оп.). После года, несмотря на стабилизацию неврологических симптомов иммунологические показатели детей с цитомегалией отличались от варианта возрастной нормы, что проявлялось Т- и В-лимфопенией, с повышением в циркуляции О-клеток, диссиммуноглобулинемией в виде селективной недостаточности IgA и повышения IgE. По сравнению с предыдущей возрастной группой восстанавливалась кооперация Т-В, Тфр-В-клеток, тогда как взаимодействие Т-фч-В, Тфр-Тфч-лимфоцитов соответствовало связям малой интенсивности и было статистически недостоверным. Корреляционные связи между отдельными ИКК, ЦИК и уровням иммуноглобулинов в этой возрастной группе были статистически недостоверными.

К 3-х летнему возрасту иммунологический профиль детей с цитомегалией не отмечался от такового здоровых детей того же возраста.

Таким образом, при внутриутробной ЦМВИ иммунная система ребенка достаточно активно вовлекалась в патологический процесс. Восстановление количественных параметров отдельных ИКК было пролонгировано во времени и не соответствовало динамике клинических проявлений болезни, что не исключало прогрессиентность процесса в нервной системе, в связи с продолжающийся персистенцией вируса в

организме. Вместе с тем дефекты клеточного иммунитета у больных не были постоянными и к 3-х летнему возрасту имело место не только восстановление количественных параметров ИКК, но и их кооперации в иммунных реакциях.

Особенностью клиники детей с токсоплазмозом были прогрессивность неврологических симптомов и отсутствие эффекта от терапии, направленной на восстановление церебральной гемодинамики. У детей этой группы с одинаковой частотой регистрировали как синдром двигательных нарушений с грубой задержкой двигательного развития, атаксию и апатию, так и клинические проявления гипертензионного синдрома с закатываниями, тремором конечностей и подбородка, экстензией мышц шеи и туловища и изменениями в рефлекторно-двигательной сфере. Достаточно выраженными были задержка психического и речевого развития, что отличало их от детей с повреждениями ЦНС другой этиологии, в том числе и ЦМВ. Висцеральные нарушения имели место у всех обследованных и проявлялись в изменении моторной функции кишечника и гепато-спленомегалии. При параклиническом обследовании выявляли достаточно характерные для этого заболевания изменения мозговой паренхимы с гипер- и анэхогенными участками на фоне наружно-внутренней гидроцефалии. Изменения эхоплотности имели место и при обследовании ткани печени.

Иммунологическое обследование детей с токсоплазмозом характеризовало их иммунологическую реактивность в ранний восстановительный период.

Наиболее характерными были угнетение клеточного иммунитета в виде Т-лимфопении, со значительным снижением иммунорегуляторных субпопуляций, особенно Т-лимфоцитов хелперов, с нарушением их взаимоотношения с супрессорами ($ИРИ=1.2$) при высоком уровне корреля-

ционных связей ($r=0.86$ при $P<0.05$). В условиях Т-клеточного иммунодефицита было повышено количество О-лимфоцитов, что могло быть расценено как адекватная реакция иммунной системы на персистенцию возбудителя в организме, либо как вариант нарушения адаптивного синдрома, проявляющегося в нарушении процесса созревания ИКК с выбросом в периферическую кровь незрелых, в функциональном отношении, клеток. В гуморальном звене зарегистрировано снижение В-лимфоцитов и уровней иммуноглобулинов А, М, G, тогда как IgE превышал показатели возрастной нормы. Имело место нарушение корреляционной связи между отдельными ИКК, но усиление их между ИКК, ЦИК и уровнем иммуноглобулинов М и G.

В поздний восстановительный период клинические симптомы поражения НС были достаточно ярко выражены и проявлялись преимущественно в виде двигательных нарушений на фоне значительного снижения мышечного тонуса или дистонии по варианту атонически-астатической формы церебрального паралича. У 1/3 детей имели место проявления гидроцефалии с увеличением размеров головы и ее деформацией, менее характерной была микроцефалия. Все дети имели выраженные нарушения психического и интеллектуального развития. Вегето-висцеральные проявления манифестировались изменением моторной функции кишечника и расстройствами периферической гемодинамики. При параклиническом обследовании выявляли изменения в веществе мозга в виде кист и кальцинатов с характерной локализацией патологического процесса. На ЭЭГ, помимо задержки формирования основного ритма имела место пароксизмальная активность. В иммунологическом профиле этих детей Т-клеточный иммунодефицит был достаточно постоянным и не компенсировался во все возрастные периоды, у детей до 7-летнего возраста количество достоверных корреляционных связей было на достаточно

высоком уровне и соответствовало высокой степени напряженности этих связей, тогда как после 7 лет, имела место потеря кооперации отдельных ИКК.

Характер иммунологических нарушений не коррелировал с тяжестью клинических симптомов. При исходе в функциональные неврологические нарушения и при органических повреждениях количественные параметры Т-клеток не имели достоверных различий, что не исключало варианта прогрессивности процесса в нервной системе в условиях Т-иммунодефицита и снижения супрессивной направленности иммунных реакций в группе старше 7 лет корреляция Тфр-Тфч соответствовала $r = -0.34$ против $r = 0.66$ у детей с органической патологией нервной системы.

Динамические наблюдения за становлением иммунологической реактивности у детей с перинатальной и неонатальной патологией НС свидетельствовали о значительных компенсаторных возможностях иммунной системы. Вместе с тем восстановление в динамике количественных характеристик отдельных ИКК не сопровождалось восстановлением их кооперативного взаимодействия. Наиболее выраженные изменения иммунологической реактивности имели место у детей с внутриутробной инфекцией нервной системы. При этом высокие титры специфических антител свидетельствовали о сохраняющейся персистенции возбудителя и высокой активности инфекционного процесса.

Выявленная нами зависимость иммунологической характеристики детей с перинатальной патологией НС от характера и тяжести неврологических нарушений свидетельствует о нарушении регулирующей функции нервной системы в иммунных реакциях. При внутриутробной инфекции помимо нарушения регуляторных механизмов, возможно, имела место разбалансировка нейропептидных и медиаторных связей иммунной

и нервной системы. В связи с возможным повреждением инфекционным агентом ИКК и органов нарушалось их взаимодействие в иммунных реакциях.

Следовательно дети с внутриутробной цитомегаловирусной инфекцией и токсоплазмозом в иммунологическом отношении являются категорией иммунокомпрометированной, что не позволяет прогнозировать их ответ на антигены и характер исхода патологического процесса в нервной системе.

5. Иммунологическая компетентность детей с пре- и перинатальными повреждениями центральной нервной системы.

Иммунологическую компетентность детей с перинатальной патологией центральной нервной системы - исследовали по характеру специфических реакций на введение тимусзависимых антигенов. В качестве таковых использовали дифтерийный и столбнячный анатоксины в комплексном препарате (АДС-М) и живой ослабленный вирус кори (ЖКВ). Против дифтерии и столбняка вакцинированы 65 и ревакцинированы 44 ребенка, против кори привиты 34 человека.

Установлено, что характер специфического и неспецифического ответа на АДС-М анатоксин имел свои особенности и зависел от исхода патологического процесса в нервной системе, возраста ребенка и кратности введения препарата. В процессе вакцинации во всех анализируемых группах статистически достоверные изменения имели место лишь по отдельным иммунологическим показателям поэтому более правомочным было судить о тенденциях в динамике некоторых из них. Для детей с органическими формами повреждения центральной нервной системы наиболее характерными были изменения в клеточном иммунитете, тогда как в гуморальном звене они носили разнонаправленный харак-

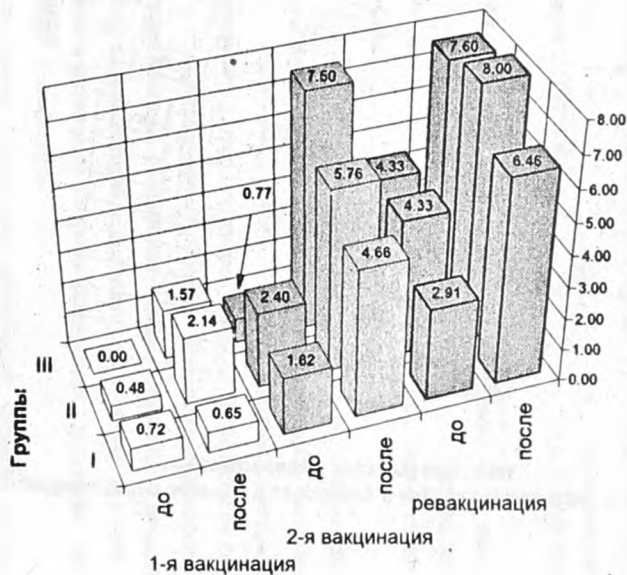
тер и в большей степени зависели от возраста ребенка.

Так на первое введение АДС-М анатоксина во всех возрастных группах отмечено некоторое повышение 0-лимфоцитов, изменение количества иммунорегуляторных субпопуляций в виде снижения Тфр- и повышения Тфч-клеток, с разбалансировкой их взаимоотношения (ИРИ=1.02). Изменения в гуморальном звене характеризовались снижением числа В-лимфоцитов у детей до 7 лет и повышением в группе старше 7 лет, снижением отдельных классов иммуноглобулинов (М, G, У) и ЦИК. В процессе вакцинации имела место потеря корреляционных связей между отдельными ИКК (Т-В, Тфр-В, Тфч-В) с усилением кооперации Тфр-Тфч-лимфоцитов ($r=0.77$ $P<0.001$), что в условиях повышения количества Тфч-клеток тормозило супрессивную направленность иммунных реакций, а отсутствие кооперации Т- и В-клеток приводило к нарушению специфического иммунного ответа на антигены вакцины. В результате после первого введения перпарата доля лиц без сероконверсии составила к дифтерии $61.7 \pm 1.3\%$, к столбняку $32.5 \pm 2.5\%$, а среднегеометрическая титра антител соответствовала 0.65 ± 0.25 и $2.25 \pm 0.44 \log_2$ [Рис. 2, 3].

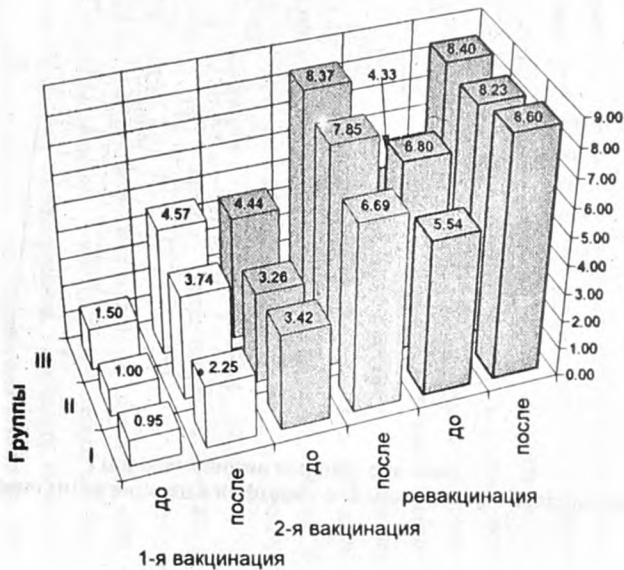
Повышение количества 0-клеток, как популяции содержащей натуральные киллеры, цитотоксические L-клетки могло способствовать элиминации части антигена и, соответственно, уменьшать интенсивность раздражения иммунной системы, что отрицательно влияло на уровень специфической иммунологической реактивности.

При повторном введении вакцины характер изменения отдельных параметров клеточного иммунитета отличался от такового в предыдущей группе. Так у детей старше 3-х лет имело место снижение количества 0-лимфоцитов, тогда как у детей до 2-х лет 0-лимфоциты несколько увеличивались, Т-лимфопения сопровождалась пропорциональным

Логарифмы титра антител к дифтерии в группах детей с различными повреждениями нервной системы



Логарифмы титра антител к столбняку в группах детей с различными повреждениями нервной системы



снижением иммунорегуляторных субпопуляций без нарушения их взаимоотношения. Изменения в гуморальном звене проявлялись снижением популяции В-клеток, количества ЦИК и иммуноглобулинов классов М, G, А. Процессы кооперации отдельных ИКК соответствовали корреляционным связям высокой и средней степени ($P < 0.01$), что возможно определило положительную динамику специфических антител к обоим вакцинным антигенам, при снижении числа лиц без сероконверсии ($4.66 \pm 0.58 \log_2$ и $17.0 \pm 3.40\%$ к дифтерии и $6.46 \pm 0.9 \log_2$ и $5.10 \pm 6.80\%$ к столбняку).

При последующих введениях АДС-М анатоксина имело место дальнейшее нарастание титров специфических антител, при уменьшении количества серонегативных к дифтерии до $4.8 \pm 1.4\%$, тогда как к столбняку все получившие вакцину имели антитела.

Следовательно, дети с исходом в органические формы повреждения нервной системы, несмотря на их иммунокомпетентность были иммунокомпрометированы и только при повторных введениях препарата формировали иммунитет достаточно напряженный, с положительной сероконверсией у большинства вакцинированных. Нарушения в формировании специфических иммунных реакций на первую атликацию вакцины могли быть обусловлены потерей кооперации отдельных ИКК с повышением супрессивного потенциала иммунных реакций при нарушении эффекторной функции В-лимфоцитов.

При функциональных повреждениях центральной нервной системы характер изменения отдельных количественных иммунологических параметров при первом введении анатоксина не отличался от такового в предыдущей группе, хотя имела место высокая степень кооперации отдельных ИКК, что вероятно и обусловило более высокие уровни специфических антител к дифтерии ($2.14 \pm 0.66 \log_2$) и к столбняку

($3.74 \pm 0.66 \log_2$), доля лиц с отрицательной сероконверсией соответствовала 46.4 ± 2.03 и $22.2 \pm 3.6\%$.

При повторном введении вакцины имело место дальнейшее повышение количества лиц с антителами и среднегеометрической их титра. При этом в группе с функциональными нарушениями, по сравнению с органическими повреждениями нервной системы, специфический иммунитет к обоим вакцинным антигенам формировался на более высоком уровне, а количество серонегативных было достоверно ниже ($9.5 \pm 6.7\%$ к дифтерии и $4.7 \pm 9.7\%$ к столбняку), при последующих введениях препарата имело место нарастание величины титра, при специфическом ответе на антигены у всех привитых.

Дети с клиническим выздоровлением, при первичной иммунизации АДС-М, имели иной, чем в предыдущих группах, характер реакции клеточного звена, который проявлялся увеличением Тфр-клеток, усилением кооперации Т-В, В-Тфр, В-Тфч, и потере корреляционной связи Тфр-Тфч ($r=0.30$), что привело к формированию специфического иммунного ответа на антигены на более высоком уровне, чем в предыдущих группах. При последующих введениях препарата в динамике иммунологических показателей имело место относительное увеличение Тфч-лимфоцитов с усилением их кооперации с Тфр-клетками ($r=0.86$ $P<0.001$). Также отмечена устойчивая тенденция к увеличению количества В-лимфоцитов и отдельных классов иммуноглобулинов (G и E), что возможно определило выраженность индивидуальной динамики титров специфических антител в этой группе ($7.6 \pm 1.17 \log_2$ к дифтерии и $8.4 \pm 1.02 \log_2$ к столбняку).

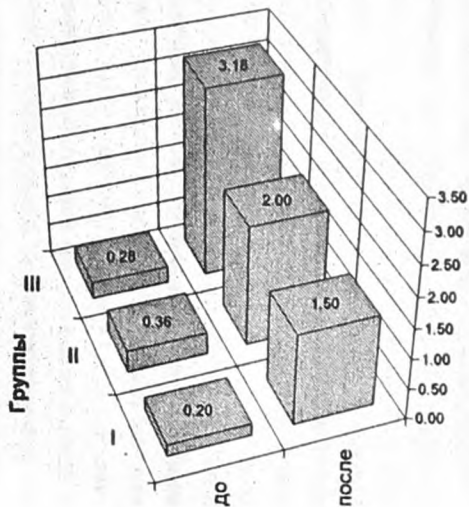
При вакцинации против кори динамика иммунологических показателей зависела от возраста и исхода патологического процесса в нервной системе. Наибольшие изменения в показателях клеточного им-

мунитета детей имели место при органических формах повреждения в младшей возрастной группе, что проявлялось снижением количества Т-лимфоцитов и иммунорегуляторных субпопуляций и могло быть обусловлено как нарушением рециркуляции отдельных ИКК, так и токсическим действием вакцинного вируса кори с последующей потерей рецепции Т-клетками. Корреляционные связи между отдельными ИКК соответствовали высокой степени, но имели обратный характер. В результате специфический иммунитет формировался на достаточно низком уровне, среднегеометрическая титра гемагглютинирующих антител соответствовала $1.5 \pm 0.47 \log_2$, с отсутствием специфического иммунного ответа у $32.5 \pm 2.2\%$ [Рис. 4].

В группе с функциональными нарушениями наиболее достоверные изменения в динамике иммунологических показателей имели дети до 2-х летнего возраста, однако общие закономерности реакции иммунной системы на антиген сохранялись и у более старших детей. Кооперация отдельных ИКК соответствовала корреляционным связям малой степени интенсивности. Титры специфических антител были несколько выше чем в предыдущей группе, тогда как количество лиц без антител достоверно ниже (18.3 ± 2.7 против $32.5 \pm 2.2\%$).

У детей с выздоровлением возрастные различия в характере неспецифической иммунологической реактивности на введение ИКВ были менее выраженными, тогда как в отношении динамики отдельных иммунологических показателей сохранялись основные закономерности этой группы. Кооперация отдельных ИКК соответствовала связям малой и средней степени, кроме кооперации ТФр-ТФч-клеток ($r = -0.71$). Также имело место усиление корреляционных связей между отдельными ИКК и ЦИК с уровнями иммуноглобулинов М и G ($P < 0.05$). Титры специфических антител формировались на более высоком уровне, среднегеометри-

Логарифмы титра антител к кори в группах детей с различными повреждениями нервной системы



ческие их значения соответствовали $3.18 \pm 0.52 \log$, а число детей без антител было достоверно ниже, чем в 2-х предыдущих группах ($9.09 \pm 2.50\%$ $t > 2$).

Таким образом иммунологическая компетентность детей с перинатальной патологией центральной нервной системы была прямопропорциональна тяжести неврологических нарушений, чем более грубыми были эти повреждения, тем менее выражен специфический ответ на антигены, что подтверждает теоретическую концепцию о регулирующей роли центральной нервной системы на иммунологическую реактивность организма. На специфическую и неспецифическую иммунологическую реактивность также влияли возраст ребенка, характеристика используемого препарата и кратность его введения. У детей до 2-х летнего возраста в процессе вакцинации имели место более достоверные изменения количественных параметров ИЖК и степени их кооперации в иммунных реакциях по сравнению с детьми более старшего возраста.

Установлены различия в характере неспецифического иммунного ответа при иммунизации АДС-М анатоксином и ЖКВ, что проявлялось изменением кооперации ИК-клеток в иммунных реакциях.

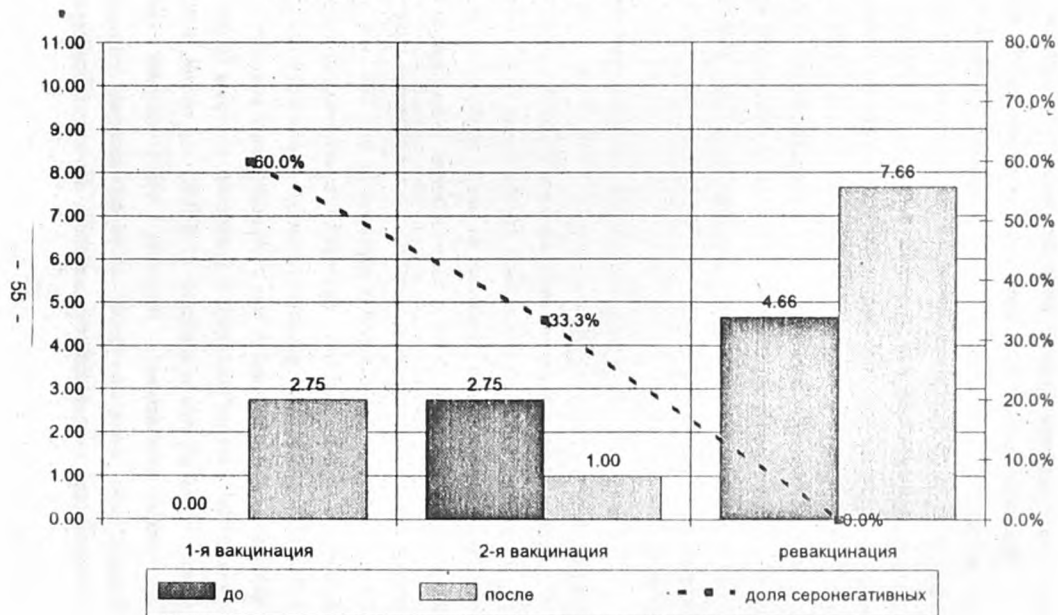
У детей с грубыми органическими формами повреждения центральной нервной системы, при их иммунизации АДС-М анатоксином, уровень специфического ответа к дифтерии зависел от кратности введения препарата, тогда как ответ на столбнячный анатоксин был более выраженным и проявлялся в высокой доле лиц с сероконверсией на первое введение вакцины и защитными уровнями антител. При последующих аппликациях происходило увеличение как доли лиц с сероконверсией к столбняку, так и нарастание средне-геометрической величины титра.

6. Иммунокомпетентность детей с ЦМВИ и токсоплазмозом.

Иммунокомпрометированность детей с цитомегаловирусной инфекцией и токсоплазмозом определила характер их ответа на антигены. Так при цитомегаловирусной инфекции более оптимальный иммунный ответ имел место при введении ЖКВ. В процессе вакцинации происходило усиление кооперации отдельных ИКК, без изменения количественных иммунологических параметров. Специфический иммунный ответ зарегистрирован у 75% привитых, с титрами гемагглютинирующих антител $3.25 \pm 1.10 \log_2$.

При иммунизации АДС-М анатоксином реакция иммунной системы на антиген зависела от кратности введения препарата и интервалов между отдельными аппликациями вакцины [рис. 5]. При первой прививке в большей степени имело место иммуномодулирующее действие вакцины, которое проявлялось в повышении количества основных популяций и субпопуляций ИКК, с усилением их кооперации в иммунных реакциях, что привело к формированию специфических антител у 40% вакцинированных при среднегеометрической титра $2.75 \pm 2.75 \log_2$ к дифтерии и положительной сероконверсией к столбняку у всех привитых. Повторная прививка обусловила срыв адаптивных иммунных реакций в виде снижения количества основных популяций и субпопуляций Т-клеток, с повышением количества О-лимфоцитов и нарушением кооперации Т-В-клеток ($r = -0.09$), при повышении корреляционных связей Тфр-Тфч, Тфч-В, по варианту обратных связей высокой степени интенсивности ($r = -0.92$ и $r = -0.84$ соответственно). По титрам специфических антител имело место некоторое снижение таковых к дифтерии ($1.0 \pm 0.57 \log_2$) и повышение к столбняку ($3.6 \pm 2.33 \log_2$), тогда как количество серонегативных в обеих группах соответствовало 33.3±8.1%. При последующих введениях АДС-М анатоксина титры антител формировались

Логарифмы титра антител к дифтерии у детей с цитомегалией

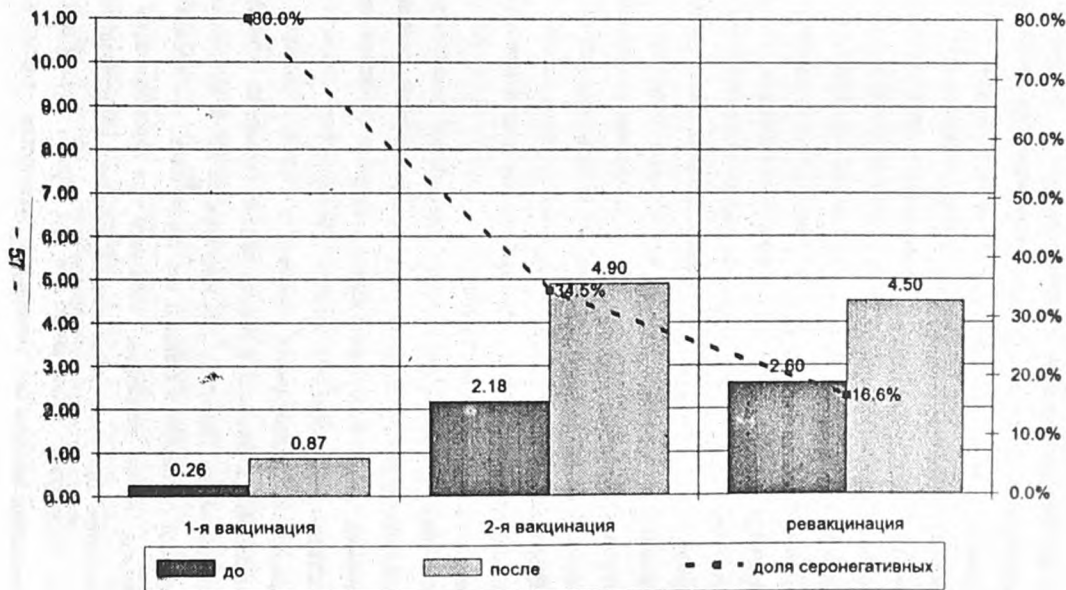


на высоком защитном уровне, детей без антител не выявлено.

При токсоплазмозе при первичной вакцинации АДС-М анатоксином мы наблюдали универсальный механизм реакции иммунной системы на антиген, что проявлялось снижением всех популяций и субпопуляций лимфоцитов и увеличением количества 0-клеток. В гуморальном звене имело место повышение В-лимфоцитов и всех классов иммуноглобулинов. Однако характер кооперации отдельных ИКК, а также супрессивное влияние высокого количества 0- и В-лимфоцитов определило процессы образования специфических антител. В результате доля лиц с отсутствием антител составила к дифтерии $60.0 \pm 2.5\%$ при среднегеометрической титра 0.87 ± 0.39 и $2.42 \pm 0.64 \log_2$ соответственно [Рис. 6].

При повторных прививках изменения основных иммунологических параметров зависели от возраста ребенка. При этом статистически достоверные их колебания зарегистрированы у детей младшего возраста, тогда как в старшей возрастной группе можно было говорить лишь о тенденции в изменении отдельных из них. Наиболее типичными были нарушения в клеточном звене в виде снижения Т-лимфоцитов и иммунорегуляторных субпопуляций с сохраненной кооперацией отдельных ИКК. Специфический ответ не имели к дифтерии $34.5 \pm 2.75\%$ и к столбняку $9.09 \pm 1.09\%$ вакцинированных, при среднегеометрической титра антител 4.9 ± 0.72 и $6.81 \pm 1.09 \log_2$ соответственно. При последующих введениях препарата уменьшение числа лиц с отрицательным результатом серологических реакций не приводило к повышению величины среднегеометрической титра антител к дифтерии ($1.5 \pm 0.93 \log_2$ против $3.80 \pm 0.82 \log_2$ в стартовых показателях). Возможно, что в условиях хронического Т-клеточного дефицита имело место формирование иммунологической толерантности на дифтерийный анатоксин с отсутствием сероконверсии

Логарифмы титра антител к дифтерии у детей с токсоплазмозом



на повторных его введениях, либо невозможность такого ответа была обусловлена конкуренцией в организме привитого 2-х тимусзависимых антигенов, со снижением специфического иммунного ответа на антиген с меньшей иммуногенностью, а именно дифтерийный анатоксин. При иммунизации против кори изменения специфической и неспецифической иммунологической реактивности проявлялись снижением Т-лимфоцитов и иммунорегуляторных субпопуляций, при этом мы не установили степень влияния кооперации отдельных ИКК на процесс выработки специфических гемагглютинирующих антител. Доля серонегативных составила $16.6 \pm 3.13\%$, а титры гемагглютининов соответствовали $2.0 \pm 0.57 \log_2$. Различия в характере реакции на ИКВ между различными возрастными группами не было. Нарастание в процессе иммунизации специфических ЦМВ и токсоплазмозных антител могло быть показателем активности инфекционного процесса, в связи с чем не исключалась возможность реализации аутоиммунных реакций или так называемых вариантов хронического иммунного воспаления.

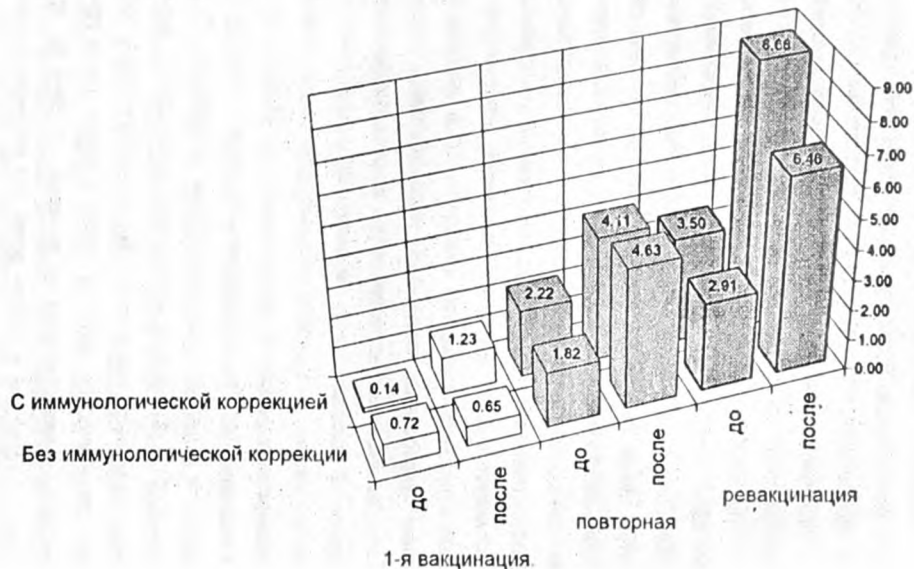
Недостаточная эффективность иммунизации детей с грубыми органическими формами повреждения центральной нервной системы была показанием для использования препаратов фенотипической коррекции недостаточности иммунного ответа. В качестве иммунокорригирующих препаратов апробированы тималин и тимоген, которые назначали в возрастных дозировках в период предшествовавший прививке. Уровни специфических антител при иммунизации АДС-М анатоксином зависели от вида препарата и способа его применения. Наибольший эффект наблюдали после коррекции тималином при парентеральном способе его введения. При этом положительная динамика нарастания специфического иммунитета имела место как при первом, так и при последующих введениях вакцины без уменьшения количества серонегативных. При

прививках против кори эффект проявлялся в повышении количества лиц с сероконверсией на антиген без увеличения титров гемагглютинирующих антител. Статистически достоверное нарастание титров антител имело место только после коррекции тималином при парентеральном его введении [Рис 7, 8]. Динамика титров гемагглютинирующих антител при иммунизации против кори с применением иммунокорректирующей терапии представлена на рис. 9.

При токсоплазмозе применение иммунокорректоров при иммунизации АДС-М анатоксином было неэффективным, возможно, что препараты тимуса в основном влияли на количественные иммунологические параметры, но не изменяли кооперации ИКК. При снижении общих резервных возможностей иммунной системы детей с токсоплазмозом, вследствие их иммунокомпрометированности, в условиях длительной персистенции возбудителя, при состоянии хронического Т-клеточного иммунодефицита, отсутствие специфического иммунного ответа могло быть обусловлено нарушением кооперации отдельных ИКК в иммунных реакциях и высоким супрессивным потенциалом таких реакций.

При иммунизации против кори иммунокорректирующая терапия не влияла на количественные параметры ИКК, хотя имело место изменение их кооперации. Стартовые иммунологические показатели у них характеризовались высоким супрессивным потенциалом иммунных реакций. Кооперация Тфр-Тфч соответствовала связи с высокой степенью интенсивности ($r=0.82$) при отсутствии кооперации Т- и В-лимфоцитов ($r=-0.07$). В процессе иммунизации происходила дальнейшая потеря корреляционных связей отдельных иммунологических показателей. Титры специфических антител через 2 месяца после прививки были даже несколько ниже стартовых их значений (1.66 ± 0.33 против $2.0 \pm 0.75 \log_2$), тогда как в группе детей без иммунологической коррекции их

Иммунокорригирующая терапия и специфический иммунитет у детей с органическими повреждениями нервной системы. Дифтерия.



Иммунокорригирующая терапия и специфический иммунитет у детей с органическими повреждениями нервной системы. Столбняк.



Иммунокорригирующая терапия и специфический иммунитет у детей с органическими повреждениями нервной системы. Корь.



контрольные уровни были несколько выше, т.е. имела место незначительная их динамика.

Следовательно, для детей с токсоплазмозом тактика фенотипической коррекции иммунологических нарушений неприемлима. Вопрос возможности применения иммунокорригирующей терапии при иммунизации детей с органическими формами повреждения центральной нервной системы остается открытым. Эффективность этих препаратов будет зависеть от способности отдельных ИКК к кооперации их в иммунных реакциях. При токсоплазмозе из-за отсутствия такого взаимодействия эффекта от применения иммунокорригирующей терапии при иммунизации АДС-М анатоксином и ЖВ не получено.

ВЫВОДЫ.

1. Дети с пре- и перинатальными повреждениями центральной нервной системы формируют группу риска по иммунокомпрометированности, степень которой прямопропорциональна тяжести повреждения центральной нервной системы. Дефицит по клеточному звену при исходах в органические формы повреждения сохранялся в раннем, позднем восстановительном периодах и при остаточных явлениях перинатальной патологии центральной нервной системы. У детей с функциональными неврологическими нарушениями дефекты клеточного иммунитета компенсировались после 3-х лет, тогда как при выздоровлении иммунологические показатели соответствовали таковым здоровых детей того же возраста.

Иммунокомпрометированность детей с органическими повреждениями центральной нервной системы в дальнейшем влияла на характер и силу их иммунного ответа на тимусзависимые антигены.

2. Характер повреждения центральной нервной системы зависел от этиологии перинатальной патологии, особенностей течения родов, акушерских манипуляций и формы тяжести острого периода. Наиболее тяжелые церебральные нарушения имели место при внутриутробной инфекции, а также в случаях медикаментозной стимуляции в родах и акушерских манипуляций. В последующем у детей с тяжелыми повреждениями центральной нервной системы достоверно чаще формировались церебрастенический и судорожный синдром.

3. В клинической картине детей с органическими повреждениями центральной нервной системы преобладали судорожный синдром, эпилепсия и двигательные нарушения, тогда как при функциональных нарушениях - внутричерепная гипертензия и компенсированная гидроцефалия, при выздоровлении у части детей имели место проявления вегето-сосудистой дистонии. Данные клиники коррелировали с результатами параклинического обследования. При функциональных неврологических нарушениях имели место изменения церебральной гемо- и ликвородинамики с задержкой формирования основного ритма БЭА, тогда как при органических повреждениях - возбудимость подкорковых структур на фоне неустойчивой корковой ритмики, у 1/3 детей сформировался очаг эпилептичности.

4. Иммунологический профиль новорожденного и характер кооперации отдельных ИСК зависели от формы тяжести повреждения центральной нервной системы, этиологического фактора, иммунокомпетентности матери, патологии плаценты, возможного внутриутробного инфицирования, а также степени микробной обсемененности кожи и слизистых оболочек и наложения гнойно-воспалительных заболеваний.

5. Установлено соответствие высоких показателей иммуноглобулинов матери и ребенка в первые дни его жизни и последующей поте-

рей корреляционных связей этих показателей у детей с перинатальной патологией центральной нервной системы к 30 дню жизни. У них также имела место более интенсивная потеря специфических антител к некоторым инфекциям (дифтерия, корь) в связи с выраженным катаболизмом материнских антител. В результате к окончанию периода новорожденности треть из их числа становились серонегативными к кори и около половины - к дифтерии, что было основанием для пересмотра тактики их вакцинации против данных инфекций и оценки значимости их в эпидемическом процессе.

6. В клинической картине детей с внутриутробной инфекцией помимо повреждения центральной нервной системы достаточно манифестированными были гепатолисенальный синдром, нарушения моторной функции кишечника и дыхательные расстройства. Изменения иммунологического профиля характеризовались выраженным клеточным иммунодефицитом с нарушением корреляционных связей отдельных ИКК в иммунных реакциях. Восстановление нарушенных иммунологических параметров при ЦМВИ имело место к 3-х летнему возрасту, тогда как при токсоплазмозе Т-иммунодефицит имел устойчивый характер и не зависел от возраста и исхода патологического процесса в центральной нервной системе.

7. У детей с пре- и перинатальными повреждениями центральной нервной системы восстановление неврологических симптомов к году имело место в 2,6%, и более интенсивно на втором году жизни в результате полное восстановление функции центральной нервной системы имело место у $15.0 \pm 2.6\%$, функциональные нарушения у $66.2 \pm 0.79\%$ и органические формы повреждения у $18.7 \pm 2.3\%$ детей, тогда как иммунологическая характеристика детей зависела от исхода патологического процесса в нервной системе.

8. Неоднозначность в оценке иммунологической реактивности детей с органическими повреждениями ЦНС проявилась в характере их специфического ответа на тимусзависимые антигены в виде углубления Т-клеточного иммунодефицита, дисбалансе иммунорегуляторных субпопуляций, нарушении корреляционных показателей отдельных ИКК с торпидным вариантом течения специфических иммунологических реакций. В результате на первое введение вакцины доля серонегативных к дифтерии была достоверно выше группы с функциональными неврологическими нарушениями и выздоровлением, а титры антител без выраженной динамики. При повторных аппликациях препарата они формировали иммунный ответ на достаточно высоком уровне, и следовательно были иммунокомпетентными.

9. Применение в процессе вакцинации детей с органическими повреждениями ЦНС иммунокорректирующих препаратов изменило не только количественную характеристику показателей Т-клеточного звена, но и возможность кооперации ИКК в иммунных реакциях, что привело к формированию иммунитета более напряженного, но без увеличения доли лиц с положительной сероконверсией.

10. При иммунизации детей с ЦМВИ и токсоплазмозом эффективность прививки зависела от иммунного статуса ребенка, кратности введения антигена, интервалов между отдельными аппликациями вакцины и характера используемого препарата. У детей с токсоплазмозом при повторном введении АДС-М анатоксина формировалось состояние иммунологической толерантности к вакцинным антигенам с парадоксальной реакцией после их повторного применения в виде снижения титров специфических антител, по сравнению с исходным уровнем.

11. Комплексное использование иммунокорректирующих препаратов при иммунизации детей с токсоплазмозом было неэффективным, в свя-

зи с нарушением кооперации отдельных ИКК в условиях Т-клеточного иммунодефицита и возможно, персистенции возбудителя в организме, что соответствовало варианту хронического иммунного воспаления.

12. Сравнительная оценка клинической и иммунологической эффективности разных иммунокорректирующих препаратов и схем их введения показала наибольшую эффективность от применения тималина при парентеральном способе его введения. Положительный эффект при его использовании не зависел от вида вакцины и кратности её введения. Во всех случаях имело место достоверное нарастание титров специфических антител с увеличением количества лиц с положительной сероконверсией к вакцинным антигенам.

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

1. Организация работы врача-педиатра в поликлинике по профилактике и лечению инфекционных заболеваний у детей // Учебно-методическое пособие для субординаторов, слушателей факультета усовершенствования врачей. Свердловск. -1990. -114 с. (соавт. Фомин В.В., Сабитов А.У., Ольховиков А.И. и др.)
2. Оценка показателей специфической и неспецифической реактивности новорожденных с натальной травмой нервной системы // Иммунные реакции и влияние на них лечебных факторов при инфекционных и соматических заболеваниях: Республ. сб. научн. трудов. Свердловск. -1991. -С.24-28 (соавт. Пермякова В.А., Молчанова Е.В., Сурнина Л.Д., Смирнов А.И.)
3. Адаптация детей групп повышенного риска к различным бактериальным и вирусным антигенам // Эколого-физиологические проблемы адаптации: Тез. докл. VI Всесоюзного симпозиума. Красноярск. -1991. -С.44 (соавт. Сурнина Л.Д., Кукушкина Т.Е., Фадеева М.М.)
4. Показатели специфической и неспецифической реактивности новорожденных с натальной травмой нервной системы // Актуальные проблемы адаптации и здоровья населения Севера: Тез. докл. научной сессии Архангельского мединститута (27.09.91) Архангельск. -1991. -С.200-201 (соавт. Фомин В.В., Пермякова В.А., Молчанова Е.В. и др.)
5. Взаимоотношение специфического иммунитета и иммунологических показателей у детей с натальной травмой нервной системы // Тез. докл. I Всесоюзного съезда иммунологов России. Новосибирск. -1991. -С.176 (соавт. Фомин В.В., Пермякова В.А., Мол-

чанова Е. В. и др.)

6. Клинико-иммунологические показатели у детей с натальной травмой нервной системы при латентной внутриутробной вирусной инфекции //Медико-социальные аспекты перинатологии и современные технологии родоразрешения : Тез.докл. Всероссийского съезда детских врачей. Челябинск. -1992. -С.222-224 (соавт. Старикова Т.Ю., Сурнина Л.Д.)
7. Иммунологическая характеристика детей с родовыми повреждениями нервной системы //Факторы гуморального и клеточного иммунитета при различных физиологических и патологических состояниях: Тез.докл. XI Республиканской конференции. Челябинск. -1992. -С.23-24 (соавт. Старикова Т.Ю., Сурнина Л.Д.)
8. Показатели специфического иммунитета при вакцинации АДС-М анатоксином у детей групп риска //Клиническая иммунология детских инфекционных болезней: Тез.докл. юбилейной конференции посвященной 50-летию кафедры детских инфекционных болезней (Екатеринбург 21-22.09.93) Екатеринбург. -1993. -С.17 (соавт. Старикова Т.Ю., Старцева Е.П.)
9. Иммунологическая характеристика детей с патологией нервной системы при вакцинации вирусными и бактериальными антигенами //Клиническая иммунология детских инфекционных болезней: Тез.докл. юбилейной конференции посвященной 50-летию кафедры детских инфекционных болезней (Екатеринбург 21-22.09.93) Екатеринбург. -1993. -С.18-19 (соавт. Фомин В.В., Зыкова С.В.)
10. Иммунологическая характеристика детей групп риска //Клиническая иммунология детских инфекционных болезней: Тез.докл. юбилейной конференции посвященной 50-летию кафедры детских инфекционных болезней (Екатеринбург 21-22.09.93) Екатеринбург.

- 1993. -С.19.21. (соавт. Старикова Т.Ю., Старцева Е.П., Сергеева Е.В.)
11. Детские инфекционные болезни: тактика врача на догоспитальном и госпитальном этапах //(Справочное пособие). -Екатеринбург: издательство Уральского университета. -1993. -81с. (соавт. Фомин В.В., Власов В.А., Козлова С.Н. и др.)
 12. Клиническая оценка показателей периферической крови и иммунного статуса детей //Методические рекомендации МЗ РСФСР. Екатеринбург. -1993. -35с. (соавт. Фомин В.В., Бейкин Я.Б., Зусман Ф.Я. и др.)
 13. Специфическая профилактика инфекционных заболеваний у детей //Детские инфекционные болезни. Ч.3., книга 2. Екатеринбург: издательство Уральского университета. 1994. -С.156-186 (соавт. Фомин В.В.)
 14. Immunologikal monitoring of vaccine process in children with Girth inficier of nervous systev // International jonanal of immunorehabilitation Abstractr of the 1 international congress on "Immunorehabilitation", -1994. -С. 126. (Fomin V.V.)
 15. Иммунологическая коррекция вакцинального процесса у детей с родовыми повреждениями нервной системы //Проблемы клинической иммунологии: Сб.научн. трудов Уральского мединститута. Екатеринбург. -1994. -С.134-139. (соавт. Фомин В.В.)
 16. Лабораторная диагностика герпетической и токсоплазменной инфекции //Проблемы клинической иммунологии: Сб.научн.трудов Уральского мединститута. Екатеринбург. -1994. -С.119-121 (соавт. Шпеер Е.Л., Фадеева М.М., Мелкозерова Т.Л.)
 17. Эпидемические проявления дифтерии в условиях многолетней плановой иммунизации //Проблемы клинической иммунологии: Сб.на-

- учи. трудов Уральского мединститута. Екатеринбург. -1994.
-С.12-14 (соавт. Краснова Е.Н., Харитонов А.Н.)
18. Показания к применению иммунокорригирующей терапии в процессе иммунизации детей с перинатальными повреждениями центральной нервной системы //Новые технологии в педиатрии: Тез. докл. конгресса педиатров России (Москва, 19-21.04.95) М. -1995. - С.127-128 (соавт. Фомин В.В.)
19. Управляемая ли инфекция дифтерия //"Доктор Лендинг" - Уральский медицинский научно-практический журнал. Екатеринбург. -1995. -1. -С.21-24. (соавт. Фомин В.В., Бейкин Я.Б., Зыкова С.Н. и др.)