

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН**

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи
УДК: 615.371./372:616.915:-053.3/5

УБАЙДУЛЛАЕВА СЕВАРА АБДУЛЛАЕВНА

**ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОКОРЕВОЙ
ВАКЦИНАЦИИ У ДЕТЕЙ С ОБСТРУКТИВНЫМИ БРОНХИТАМИ**

14.00.09 – Педиатрия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

**диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук**

Ташкент – 2010

Работа выполнена в Ташкентском Педиатрическом Медицинском институте Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан

Научный руководитель: кандидат медицинских наук, доцент
Шомансурова Эльмира Амануллаевна

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Бобомурадов Турдикул Акрамович

кандидат медицинских наук,
Умарова Адолат Абдурахимовна

Ведущая организация: Московская Медицинская Академия им.
И.М.Сеченова.

Защита состоится «___»_____2010г. в _____ час на заседании Объединенного Специализированного Совета Д. 087.10.01 при Ташкентском Педиатрическом Медицинском институте МЗ РУз по адресу: 700140, г.Ташкент, ул. Богишамол, 223.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ташкентского Педиатрического Медицинского института.

Автореферат разослан «___»_____

**Ученый секретарь
Специализированного Совета
доктор медицинских наук**

М. К. Шарипова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность работы. В последние годы отмечается выраженная тенденция к увеличению числа детей с заболеваниями дыхательной системы, в частности обструктивными бронхитами [Гавалов С.М., 1999]. По данным Государственного комитета Республики Узбекистан по статистике (2006) смертность по причине заболеваний органов дыхания среди детей до 5 лет составляет 204,2‰ (на 1000 живорожденных), среди них обструктивные бронхиты - 15%.

На практике обструктивный бронхит многими врачами часто ассоциируется с аллергическим заболеванием, что ведет к увеличению числа детей, отстраняемых от профилактических прививок [Покровский В.И., Семенов Б.Ф., 1999; Таджиева Н.И., 2002].

Для снижения заболеваемости и ликвидации управляемых инфекций, согласно рекомендациям ВОЗ, необходимо иммунизировать не менее 45% детей. Это подразумевает вакцинацию не только здоровых, но и детей с различными нарушениями здоровья [Костинов М.П., 1996].

Однако до настоящего времени существующие рекомендации, к подготовке таких детей к вакцинации живой коревой вакцинации (ЖКВ), основаны на достижении клинической ремиссии определенного (одного) патологического состояния ребенка без учета сопутствующей патологии [Махмудова Д.И. с соавт., 2000].

В настоящее время появились препараты иммуотропного действия, нормализующие взаимоотношения Th1 и Th2 звеньев иммунитета, способные переключать их активность, т.е. влиять на ключевые иммунологические механизмы развития осложненного течения при вакцинации и специфическое антителообразование. К таким препаратам относится Рибомунил, действие которого связано с активацией моноцитарно-макрофагального звена, дендритных клеток, усилением продукции ФНО- α , ИЛ-1 β , ИФН- α , ИФН- γ , ИЛ-12, нормализацией гуморального ответа, за счет стимуляции синтеза Ig A, M, G, и подавлением Ig E ответа [Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: 2005.].

Степень изученности проблемы. К настоящему времени накоплено большое количество данных, свидетельствующих о роли проведения вакцинации детей АКДС, БЦЖ, ОПВ и тд. К сожалению, имеющиеся литературные данные о противокоревой вакцинации у детей с обструктивными бронхитами единичны. Изучение иммунологической реактивности у детей с обструктивными бронхитами позволит повысить эффективность противокоревой вакцинации.

Связь диссертационной работы с тематическими планами НИР. Работа выполнена в соответствии с тематическим планом НИР Ташкентского педиатрического медицинского института.

Цель исследования: изучить клинико-иммунологические особенности, противокорревого иммунитета и обосновать рекомендации по проведению противокоревой вакцинации у детей с обструктивными бронхитами.

Задачи исследования:

1. На основании изучения клинико-иммунологических особенностей обструктивных бронхитов у детей раннего возраста определить характер нарушений иммунной системы больных детей с обструктивными бронхитами.
2. Оценить эффективность применения Рибомунила у детей с обструктивными бронхитами.
3. Определить особенности противокорревого иммунитета у больных детей с обструктивными бронхитами.
4. Обосновать рекомендации по проведению противокоревой вакцинации детей с обструктивными бронхитами

Объект и предмет исследования. Данная работа выполнена на базе Городской детской клинической больницы г. Ташкента, в клинике Ташкентского педиатрического медицинского института за период 2005 - 2008 гг. В работе представлен анализ результатов динамического наблюдения и лабораторно-инструментального обследования 52 детей с обструктивными бронхитами, в возрасте от 5 месяцев до 3-х лет. Норму по каждому из изученных показателей установили путем обследования 50 практически здоровых сверстников на базе Детской консультативной поликлиники Кибрайского района (ф 112/у).

Методы исследования. В работе использованы клинические данные, анамнез, лабораторные исследования, иммунологические исследования с определением гуморального и клеточного иммунитета, определение цитокинов. Напряженность противокорревого иммунитета определена методом иммуноферментного анализа.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Рецидивирующее течение обструктивных бронхитов чаще встречается у детей 1 года жизни и развивается на фоне отягощенного преморбидного фона, что приводит к гиперпродукции IgE на фоне повышения ИЛ-4 и ИФН- γ и зачастую способствует отстранению от профилактических прививок (46,2%).
2. Рибомунил стабилизирует иммунный статус больных детей с обструктивными бронхитами и предупреждает у них поствакцинальные осложнения после коревой вакцинации.
3. Рибомунил способствует интенсивной выработке противокоревых антител у детей с обструктивными бронхитами по сравнению с детьми не получавших Рибомунил.

Научная новизна. Установлено, что у детей раннего возраста с обструктивными бронхитами нарушены функции системы иммунитета, которые проявляются снижением общего числа Т-лимфоцитов (СД3) включая иммунорегуляторных субпопуляций Т-хелперов (СД4) и (СД8) – Т-

супрессоров, повышенной экспрессией CD16+ на лимфоцитах, что указывает на функциональную неполноценность противоинфекционного иммунного ответа у детей с ОБ во время обострения воспалительного процесса и препятствует полноценной выработке противокорревого иммунитета, согласно проведенному корреляционному анализу.

Впервые выявлено, что на фоне повышения В-лимфоцитов у больных детей с обструктивными бронхитами наблюдается повышение уровня Ig E, что требует наблюдения за этими больными в отношении прогноза развития бронхиальной астмы.

Доказано, что применение иммуностимулирующего препарата Рибомунил предупреждает наслоение интеркуррентных инфекций и обеспечивает гладкое течение поствакцинального периода после коревой вакцинации у детей с обструктивными бронхитами. Способствует быстрой и интенсивной выработке противокорревых антител и снижению содержания IgE и цитокинов ИФН- γ и ИЛ-4, что в свою очередь нормализует активность иммунных реакций Th1 и Th2 типа на ранних сроках после прививки и приводит к раннему и интенсивному специфическому антителообразованию.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Результаты исследования будут использованы при реализации региональной программы, направленной на сохранение и укрепление здоровья детей.

Обоснована необходимость иммуностимулирующей терапии Рибомунилом у детей с обструктивными бронхитами и с повышенным IgE в повышении эффективности иммунизации против кори. Предлагаемая иммуномодулирующая терапия Рибомунилом отвечает алгоритму качества: доступность, эффективность, безболезненность введения, отсутствие побочного эффекта, что позволяет рекомендовать его для широкого внедрения в практическое здравоохранение.

Реализация результатов. Результаты проведенных исследований внедрены в практику Городской детской клинической больницы г. Ташкента, клиники ТашПМИ, Детской консультативной поликлиники Кибрайского района.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены на: Республиканской научно-практической конференции «Педиатрия Узбекистана: реформирование и стратегия развития» (Ташкент, 2007г.), научно-практической конференции «Молодых учёных» (Ташкент, 2008).

Основные положения диссертации доложены на: заседаниях кафедры Амбулаторной медицины ТашПМИ (2009г.), межкафедральном апробационном совете ТашПМИ (2009г.), научном семинаре при Специализированном совете при ТашПМИ (2009г.).

Опубликованность результатов. По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 6 журнальных статей (1 зарубежная), 4 тезиса и методические рекомендации.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 112 страницах компьютерного набора. Состоит из введения, обзора литературы,

раздела «Материалы и методы исследования», трех глав результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 165 источников, в том числе 65 русскоязычных и 100 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 19 таблицами, 6 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении изложена актуальность изучаемой проблемы, связь исследовательской работы с тематическими планами НИР, цель и задачи, научная новизна, научная и практическая значимость результатов исследования, основные положения выносимые на защиту, внедрение результатов в практику здравоохранения, апробация диссертации, структура и объем диссертации.

В первой главе (обзор литературы) рассматриваются современное представление развития обструктивных бронхитов у детей раннего возраста и представление о повышении эффективности противокоревой вакцинации по данным отечественной и зарубежной литературы, раскрываются вопросы развития, диагностики и клиники обструктивных бронхитов, а также целесообразность проведения иммунокорректирующей терапии у детей с обструктивными бронхитами перед проведением противокоревой вакцинации.

Во второй главе отражены объекты, материалы и методы исследования, где дается краткая характеристика проведенных исследований. Клинико-иммунологическое и лабораторно-инструментальное исследование проведено у 102 детей от 5 месяцев до 3-х лет. Из них 52 детей с обструктивными бронхитами и 50 практически здоровых детей составила контрольную группу. Данная работа выполнялась на базе Городской детской клинической больницы Юнус-Абадского района г. Ташкента и в клинике ТашПМИ за период 2005 - 2008 гг. Из 52 обследованных детей с обструктивными бронхитами (100%) мальчиков было 29 (55,8%), девочек – 23 (44,2%).

Как следует из полученных анамнестических данных, наибольший риск по формированию обструктивных бронхитов представляют дети от первой беременности (51,9%), когда происходит первичная иммунологическая взаимосвязь организма матери и плода, которая в ряде случаев может быть несовместима и обуславливает возможность формирования иммунопатологических реакций в организме ребенка, что составляет один из возможных механизмов патогенеза обструктивных бронхитов.

Вакцинация детей проводилась в срок у 53,8% (28) детей согласно календарю профилактических прививок (СанПиН № 0132-02). У 46,2% (24) был медицинский отвод, из них из-за повторных эпизодов обструктивных бронхитов 30,8%.

Для сопоставления изменений в становлении иммунной системы до и после лечения, в этих 3 группах в этом периоде нами было проведено

повторно иммунологическое исследование клеточного и гуморального звена иммунитета, исследование цитокинов ИЛ-4, ИФН- γ и Ig E в крови.

Для решения поставленных задач в работе во всех группах использовались следующие методы:

1. Физикальное обследование и наблюдение.
2. Для сбора клинических данных и анамнеза были использованы индивидуальная карта ребенка (ф. 112/у) и 52 истории болезни детей с обструктивными бронхитами находившихся на стационарном лечении в ГДКБ Юнусабадского района г. Ташкента и клинике ТашПМИ.
3. Общий анализ крови, мочи и кала проводили общепринятыми способами.
4. Иммунологические исследования проводились в институте иммунологии АНРУз. Изучался клеточный, гуморальный иммунитет, цитокиновый профиль, сывороточный IgE, а также специфический иммунный ответ IgG против кори.

Дальнейшим этапом исследования было изучение эффективности иммунокорректирующей терапии и специфического иммунитета против кори у 30 детей перенесших обструктивный бронхит, дети были разделены на 2 группы: 1 группу составили дети, принимавшие Рибомунил (n=17), 2 группу не принимавшие Рибомунил (n=13). Контрольную группу составили практически здоровые дети (n=50).

Полученные данные подвергали статистической обработке на персональном компьютере Pentium-4 по программам, разработанным в пакете EXCEL с использованием библиотеки статистических функций с вычислением среднеарифметической (M), среднего квадратичного отклонения (σ), стандартной ошибки (m), относительных величин (частота, %), критерий Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P). Различия средних величин считали достоверными при уровне значимости $P < 0,05$. При этом придерживались существующие указания по статистической обработке данных клинических и лабораторных исследований.

В третьей главе представлены **результаты собственных исследований** и их обсуждение. В данной главе представлены данные клинического исследования, осмотра и лабораторно-инструментального обследования 52 детей раннего возраста с обструктивными бронхитами.

Анализ полученных данных показал, что обструктивными бронхитами чаще болеют дети до 1 года (53,8%), частота заболевания у детей от 1 года до 3 лет составила 46,2%. Преобладание в возрастной структуре больных детей до 1 года жизни объясняется, прежде всего, анатомо-физиологическими особенностями органов дыхания в этом периоде и несостоятельностью иммунных механизмов защиты [Дурыгин А.Н., 1994]. У мальчиков в 1,4 раза чаще встречаются проявления ОБ, что согласуется с данными литературы, в которых этот факт объясняется меньшей биологической устойчивостью организма мальчиков [Азизов Ю.Д., 1996; Богорад А.Е., 2002].

У 48,5% больных детей обструктивные бронхиты возникли впервые, причем в 65% случаев родители связывают его возникновение с ОРВИ.

Характерными особенностями преморбидного фона детей, больных ОБ, явилось наличие у 23,1% (12) детей рахита, у 73,1% (38) анемии, у 23,1% (12) тимомегалии, у 25% (13) детей наблюдалось в анамнезе перинатальная – энцефалопатия (ПЭП).

Таким образом, анализируя анамнестические данные можно отметить, что ОБ развивается на фоне отягощенного преморбидного фона, что может привести к функциональной недостаточности иммунной системы, способствующей неблагоприятному течению ОБ у детей раннего возраста.

При поступлении в стационар родители и родственники больных детей высказывали жалобы на частый сухой кашель с трудноотделяемой скудной мокротой, одышку. У 51 ребенка отмечались признаки катара верхних дыхательных путей в виде насморка с выделением слизистого секрета (44,2%), гиперемия задней стенки глотки (88,5%), мягкого неба и миндалин (30,8%).

При поступлении в стационар тяжелое состояние установлено у 37 детей, средняя степень тяжести заболевания имела место у 15 детей. Тяжесть состояния была обусловлена в первую очередь, дыхательной недостаточностью (69,2% детей поступили с ДН II степени и 5,8% с ДН III степени), симптомами интоксикации, проявляющимися в бледности кожных покровов у 69,2%, и у 65,4% был выраженный цианоз носогубного треугольника. Вялость и нарушение аппетита наблюдались у 44,2% детей, а беспокойство у 40,4%.

При перкуссии легких определялись перкуторный звук в 28,8% (15), укороченный перкуторный звук в 7,7% (4), притупление в 23,1% (12), легочный звук с коробочным оттенком в 40,4% случаев (21). При аускультации у 44 детей на фоне жесткого дыхания выслушивались масса сухих свистящих хрипов (84,6%).

В современных представлениях о патогенезе заболеваний дыхательной системе у детей все большее место занимает иммунопатогенез. Иммунологические исследования проводились в период заболевания, дети находились на стационарном лечении.

У детей с обструктивными бронхитами в обеих возрастных группах выявляется достоверное повышение лейкоцитов в 1,3 раза ($P < 0,001$) по сравнению с нормой (рис.1).

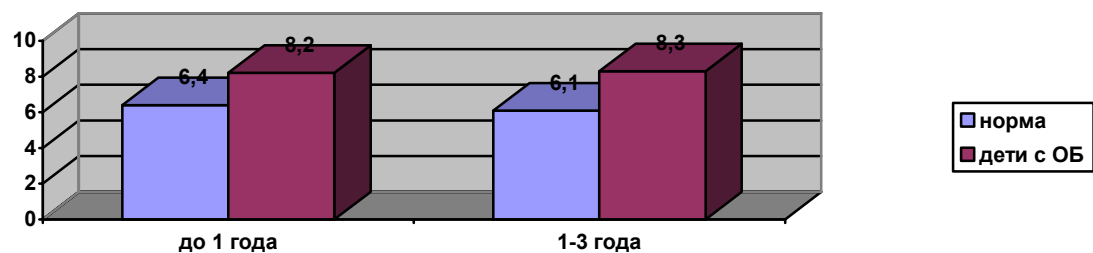


Рис. 1. Показатели лейкоцитов в обследованных группах в зависимости от возраста ($10^9/л$)

При изучении клеточного звена иммунитета выявлено достоверное повышение относительного и абсолютного числа лимфоцитов в обеих возрастных группах (рис. 2.)

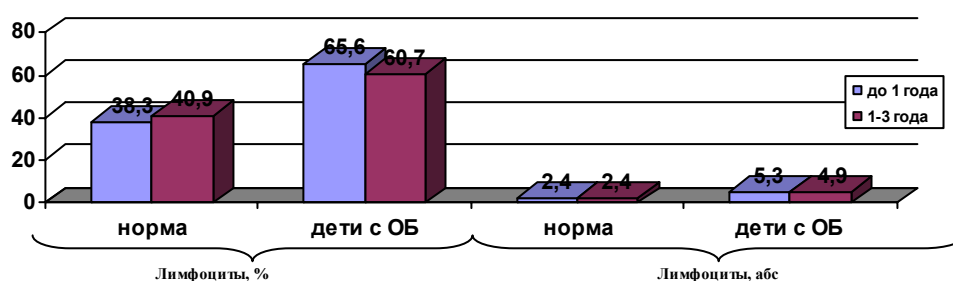


Рис. 2. Показатели содержания лимфоцитов в возрастном аспекте

Лейкоцитоз, определяемый преимущественным повышением содержания лимфоцитов, свидетельствует о заключительном этапе вирусно-инфекционного воспалительного процесса.

Изучение основных популяций и субпопуляций лимфоцитов показало достоверное подавление общего числа Т-лимфоцитов в группе детей с обструктивными бронхитами ($p < 0,05$). Экспрессия CD3+ лимфоцитов составила у детей с обструктивными бронхитами до 1 года $51,9 \pm 1,5\%$, в 1-3 года – $50,4 \pm 1,4\%$ тогда как в группе практически здоровых детей данный показатель составил $52,4 \pm 1,4\%$ и $58,8 \pm 2,0$ соответственно возрасту. Абсолютное число Т-лимфоцитов в группе детей с бронхитом было достоверно повышено (1-3 года – $2,3 \pm 0,3$ против $1,4 \pm 0,1$), особенно это выражено в группе детей до 1 года ($2,8 \pm 0,2$ против $1,2 \pm 0,08$). Очевидно, это связано с лейкоцитозом у детей во время обострения заболевания.

Дальнейшие исследования показали достоверность различий по экспрессии CD4+ маркера на лимфоцитах. Так, в группе детей до 1 года с обструктивными бронхитами данный показатель составил $25,7 \pm 0,85\%$, тогда как у здоровых $27,8 \pm 0,7\%$, в группе детей от 1 года до 3 лет – $24,1 \pm 0,8$ против $34,6 \pm 1,8\%$ ($P < 0,001$).

Видно, наличие достоверного подавления CD4+ (Т-хелперов/индукторов) в группе детей с обструктивными бронхитами в 1,5 раза, т.е. в данном случае видна картина иммунодефицитного состояния,

даже на фоне выраженного повышения лейкоцитов. CD4+ Т-клеточный ответ является важным механизмом защиты организма, потому что Т-хелперы/индукторы стимулируют продукцию антител В-лимфоцитами и активируют Т-цитотоксические лимфоциты.

Нами выявлено достоверное повышение относительного числа CD8+ клеток у детей с обструктивными бронхитами (до 1 года – $25,8 \pm 1,1$ против $21,1 \pm 1,2$; 1-3 года – $25,8 \pm 0,9$ против $22,9 \pm 1,0$). При этом наблюдалось достоверное повышение и абсолютного числа Т-цитотоксических лимфоцитов (до 1 года – $1,4 \pm 0,1$ против $0,5 \pm 0,03$; 1-3 года – $1,2 \pm 0,1$ против $0,5 \pm 0,04$).

Из этого следует, что в данном случае выраженный клеточный иммунодефицит был сопряжен с дисбалансом в клеточном звене иммунитета, который характеризовался достоверным дисбалансом основных субпопуляций иммунной системы - CD4+ и CD8+.

Существенное прогностическое значение при воспалительных процессах имеет иммунорегуляторный индекс, который в норме должен быть выше 1, тогда как у детей с обструктивными бронхитами до 1 года данный показатель составил $1,0 \pm 0,1$ ($p < 0,05$), а у детей 1-3 года – $0,96 \pm 0,05$ ($p < 0,001$) (рис. 3).

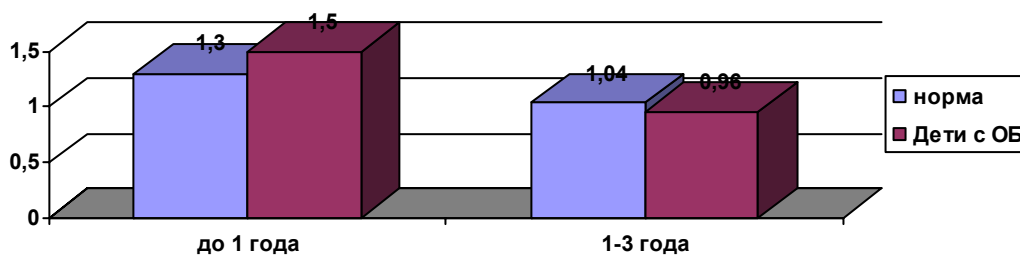


Рис. 3. Показатели ИРИ у детей с обструктивными бронхитами в сравнительном аспекте

Среди поверхностных рецепторов НК следует отметить CD16. В нашем исследовании отмечается повышение данного показателя в исследуемых группах, так в группе до 1 года абсолютное число CD16 составило $1,1 \pm 0,1$, тогда как в норме $0,4 \pm 0,04$ ($P < 0,001$), такая же тенденция наблюдается и в группе детей с обструктивными бронхитами в возрасте 1-3 года, $1,0 \pm 0,2$ против $0,4 \pm 0,04$ ($p < 0,001$). При сопоставлении данных относительного числа CD16 видна та же достоверная разница показателя в возрастных группах ($20,8 \pm 0,9$ против $19,7 \pm 1,1$ и $18,9 \pm 1,3$ против $15,1 \pm 0,8$ соответственно). Видимо такая активация натуральных киллеров обусловлена повышением незрелых форм натуральных киллеров в периферической крови.

Таким образом, нами выявлен клеточный иммунодефицит, который проявился подавлением основных клеточных субпопуляций иммунной системы на фоне повышения Т-цитотоксических лимфоцитов. Воспалительный процесс сопровождался повышенной экспрессией CD16+ на

лимфоцитах, что указывало на функциональную неполноценность противоинфекционного иммунного ответа у детей с ОБ во время активации воспалительного процесса.

Анализ числа В-лимфоцитов позволил выявить наличие достоверного повышения относительного и абсолютного числа В-лимфоцитов в группе детей с ОБ ($p < 0,05$). Полученные данные достоверно различались с данными контрольной группы (рис. 4).

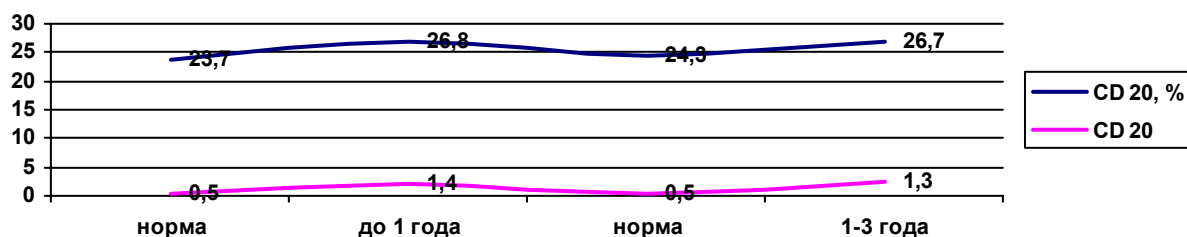


Рис. 4. Показатели В-лимфоцитов у детей с обструктивными бронхитами

Важнейшими показателями гуморального ответа являются IgG, IgM, IgA. Изучение гуморального звена иммунитета позволило выявить наличие достоверной разницы между группами детей с ОБ и со значениями контрольной группы по содержанию IgE и IgG в сыворотке периферической крови (табл. 1).

Таблица 1

Показатели гуморального звена иммунитета у детей с обструктивными бронхитами во время обострения, $M \pm m$

Показатели иммунитета	Возрастные группы			
	до 1 года		1-3 года	
	Норма (n=23)	с ОБ (n=30)	Норма (n=15)	с ОБ (n=22)
IgG	0,8±0,07	1,01±0,05*	1,0±0,04	1,04±0,04
IgA	0,07±0,05	0,13±0,06	0,09±0,06	0,13±5,7
IgM	0,11±0,007	0,13±0,01	0,13±0,01	0,11±0,03
IgE, МЕ/мл	12,8±1,0	111,25±5,3***	24,7±1,5	84,78±71,5*
IgE, ПГ/мл	46,6±3,3	147,9±42,4***	46,6±3,3	359,3±153,7***

Примечание: * - достоверность различий с нормой ($p < 0,05$), ***- $P < 0,001$

Известно IgG представляет собой многочисленный и главный класс иммуноглобулинов очень важный в борьбе с инфекционными агентами. Изучение концентрации IgG показало достоверную разницу у больных с ОБ до 1 года жизни (1,01±0,05 против 0,8±0,07, $P < 0,05$).

Показатели IgA и IgM находились в пределах показателей здоровых детей.

Концентрация IgE в сыворотке крови у детей с ОБ в возрасте до 1 года составила 111,25±5,3 МЕ/мл, тогда как у детей контрольной группы 12,8±1,0 МЕ/мл ($p < 0,001$), в группе детей 1-3 года – 84,8±8,8 против 24,7±1,5

($P < 0,001$). Как видно, что у детей с ОБ IgE был повышен в среднем в 6 раз по сравнению с данными контрольной группы.

Отличительной особенностью иммунного ответа атопического варианта ОБ, является его Th2-направленность, что приводит к гиперпродукции IgE. Повышение показателей IgE, и IgG в гуморальном звене иммунитета, снижение показателей клеточного звена (снижение CD3-, CD4-, ИРИ и повышение CD8) в периферической сыворотке крови у детей с обструктивными бронхитами, говорит о том, что у этих детей наблюдается склонность к развитию атопического варианта ОБ. Гиперпродукция IgE прогнозирует развитие повторных эпизодов ОБ у обследованных детей, что может привести в дальнейшем к переходу заболевания в бронхиальную астму.

На нашем материале изучены основные цитокины иммунной системы, которые определяют равновесие в функционировании иммунитета. Известно, что ИЛ-4 есть противовоспалительный цитокин, который продуцируется клетками Th2 типа. ИФН- γ является провоспалительным цитокином адаптивного иммунитета, продуцируемый Th1 клетками. Анализ показал, что в группе детей с ОБ в возрасте 1-3 года концентрация ИЛ-4 была достоверно повышена в сравнении с данными контрольной группы ($20,4 \pm 6,5$ против $2,68 \pm 0,125$; $p < 0,05$). Тогда как, в группе детей с обструктивными бронхитами в возрасте до 1 года уровень ИЛ-4 в сыворотке периферической крови был в пределах нормы.

Очевидно, это связано с разгаром воспалительного процесса, который сопровождается повышением продукции всех противо- и провоспалительных цитокинов.

Изучение уровня ИФН- γ позволило выявить также повышенное содержание его в сыворотке периферической крови. Так, уровень ИФН- γ составил у детей с обструктивными бронхитами в возрасте до 1 года $13,41 \pm 3,6$ пг/мл, 1-3 года – $12,0 \pm 3,4$ в то время как контрольные его значения равны $4,98 \pm 0,479$ пг/мл ($P < 0,05$). Нами выявлено 3-кратное достоверное повышение ИФН- γ в группе детей с ОБ.

Следовательно, на момент обострения заболевания наблюдается повышение цитокинов как Th1, так и Th2 типа клеток. Таким образом, нами выявлен определенный дисбаланс в содержании про- и противовоспалительных цитокинов, который сопровождался на фоне выраженного воспалительного процесса повышением ИЛ-4 и ИФН- γ у детей с обструктивными бронхитами.

В четвертой главе отражены результаты изучения противокорревого иммунитета и показано влияние иммунологического статуса больных с обструктивными бронхитами на выработку противокорревого иммунитета.

На выработку противокорревого иммунитета у детей с обструктивными бронхитами влияет функциональная активность преимущественно клеточного звена иммунитета, что проявляется в прямой и сильной взаимосвязи относительного и абсолютного числа лимфоцитов ($r = +0,85$,

+0,66 соответственно), абсолютного числа Т-лимфоцитов ($r=+0,65$), абсолютного числа Т-хелперов/индукторов ($r=+0,56$), относительное и абсолютного числа В-лимфоцитов ($r=+0,63$).

Анализ взаимосвязей в гуморальном звене иммунитета у детей с обструктивными бронхитами показал, что уровень иммуноглобулинов незначительно влияет на противокоревой иммунитет, хотя наблюдается средняя обратная взаимосвязь с IgG ($r= -0,36$).

Таким образом, функциональное влияние клеточного и гуморального звена иммунитета непосредственного связано с выработкой противокоревого иммунитета, его дисбаланс отрицательно влияет на образование антител к кори, данный факт еще раз доказывает об необходимости проведения иммунокорректирующей терапии.

Учитывая положительный опыт применения Рибомунила для профилактики обострений рецидивирующего бронхита, а также его вакцинирующий эффект после выписки из стационара больным был назначен Рибомунил. Рибомунил – представляет собой смесь рибосом пневмотропных бактерий (несущих соответствующие поверхностные антигены и способных проникать в клетки иммунологической памяти) с протеогликанами мембранной части клебсиелл Рибосом способствующих. Препарат назначался в течение 6 месяцев перорально по традиционной схеме по 1 таблетке в дозе 0,750 мг или по 3 таблетке в дозе 0,250 мг утром натощак один раз в день. Рибомунил - получили 17 детей (1 группа). Вторую группу составили 13 детей без Рибомунила и контрольную группу 50 практически здоровых детей.

Назначение Рибомунила не влияло на клинические проявления нормального вакцинального процесса. У детей при нормальном вакцинальном процессе наиболее частыми симптомами были повышение температуры тела (у 58,8% - 1 группа; 62%- 2 группа; 53,8% - контроль), ринит (у 35,3% - 1 группа; 38,5% - 2 группа; 34% - контроль) и кашель (у 29,4% - 1 группа; 30,8% - 2 группа; 28% - контроль). Значительно реже, у 4–7,7%, отмечалась головная боль, конъюнктивит, боль в животе. Сильных и патологических реакций не отмечалось ни у одного из привитых.

Наслоение интеркурентных инфекций в разгаре вакцинации (с 1-го по 14-й дни) отмечалось почти у трети детей перенесших ОБ без применения Рибомунила, и 38,5 % заболело в течение месяца после прививки, что достоверно чаще, чем в группе здоровых. Были диагностированы бронхит, обструктивный бронхит, пневмония, кишечная инфекция.

Таким образом, назначение Рибомунила пациентам из 1 группы предупреждало развитие заболеваний в течение месяца после коревой вакцинации и способствовало такой же частоте гладкого течения поствакцинального периода, как и у детей контрольной группы.

Изучение клеточных параметров иммунитета у детей после применения рибомунила позволило выявить наличие следующих изменений. Так, у детей перенесших обструктивные бронхиты без применения рибомунила по

сравнению с данными детей с использованием рибомунила наблюдалось достоверное повышение общего числа лейкоцитов. По числу лимфоцитов достоверных различий между данными группами не наблюдалось.

Изучение относительных и абсолютных параметров Т - и В - лимфоцитов показало наличие достоверной разницы по экспрессии CD3+, CD8+ и CD20+ маркеров на лимфоцитах. Выявлено достоверное подавление относительного числа Т-лимфоцитов, также наблюдается подавление относительного числа Т-хелперов/индукторов в группе детей с обструктивными бронхитами без применения рибомунила. Самое низкое значение ИРИ выявлено в группе детей с обструктивными бронхитами без применения рибомунила по сравнению с показателями детей с применением рибомунила.

Достоверная разница по относительному числу натуральных киллеров в обеих группах наблюдалась по сравнению с данными контрольной группы. Так, без применения и с применением рибомунила относительное число натуральных киллеров составило $19,92 \pm 1,293\%$ и $14,24 \pm 0,721\%$ соответственно по сравнению с данными контрольной группы, где данный показатель равен $9,54 \pm 0,283\%$. Полученные данные представлены в табл. 2.

Таблица 2.

Клеточные параметры иммунитета у детей с обструктивными бронхитами после приёма рибомунил в сравнительном аспекте

Показатели иммунитета	Дети с ОБ без рибомунила (n=13)	Дети с ОБ с рибомунилом (n=17)	Контрольная группа (n=50)
Лейкоциты	$6023,08 \pm 473,045^{**}$	$5635,29 \pm 258,593^{**}$	$6412,00 \pm 214,599$
Лимфоциты %	$66,62 \pm 2,658^*$	$49,24 \pm 1,270^*$	$32,86 \pm 0,722$
Лимфоциты, мкл	$4060,92 \pm 422,148^{*,**}$	$2784,82 \pm 161,287^{**}$	$2129,72 \pm 48,627$
CD3, %	$46,23 \pm 2,536^{*,**}$	$54,71 \pm 1,476^{*,**}$	$59,66 \pm 0,576$
CD3, мкл	$1914,32 \pm 251,744^{*,**}$	$1512,26 \pm 90,723^{*,**}$	$1098,00 \pm 17,302$
CD4, %	$26,46 \pm 0,813^*$	$31,00 \pm 0,750^*$	$38,14 \pm 0,427$
CD4, мкл	$1076,65 \pm 113,844^*$	$868,70 \pm 61,066$	$885,64 \pm 29,430$
CD8, %	$27,85 \pm 1,172^*$	$24,88 \pm 0,643^*$	$20,24 \pm 0,358$
CD8, мкл	$1141,79 \pm 146,923^*$	$693,79 \pm 44,976^{**}$	$435,06 \pm 20,724$
CD4/CD8	$0,98 \pm 0,074^*$	$1,26 \pm 0,054^*$	$1,75 \pm 0,025$
CD16, %	$19,92 \pm 1,293^*$	$14,24 \pm 0,721^*$	$9,54 \pm 0,283$
CD20, %	$23,54 \pm 0,713^{*,**}$	$20,12 \pm 0,413^{*,**}$	$26,02 \pm 0,500$
CD20, мкл	$974,84 \pm 124,727^{*,**}$	$562,17 \pm 36,982$	$508,82 \pm 25,207$

Примечание: * - достоверность различий с контрольной группой ($p < 0,05$), ** - достоверность различий между исследуемыми группами ($p < 0,05$)

Т-клеточный иммунодефицит выражался в подавлении относительного числа Т-хелперов/индукторов на фоне повышения относительного числа Т-цитотоксических лимфоцитов. Это выражалось дисбалансом в содержании иммунорегуляторных клеток, т.е. состояние иммунного статуса детей после перенесенного обструктивного бронхита оставалось напряженным в течение 6 месяцев после болезни.

Наименьшее значение иммуноглобулина G выявлено в группе детей без применения рибомунила ($812,5 \pm 29,3$ против $1140,4 \pm 29,4$ и $1037,1 \pm 29,1$). Ig E у детей с применением рибомунила характеризовался достоверным снижением по сравнению со значением детей без применения рибомунила ($23,8 \pm 1,8$ против $26,5 \pm 3,2$). Ig A составил $103,94 \pm 2,369$ мг%, тогда как в группе детей без применения рибомунила данный показатель был равен $146,62 \pm 7,410$ мг%, что свидетельствует о наличии воспалительного процесса на слизистых детей без применения рибомунила.

Вакцинирующий эффект Рибомунила оценивали путем изучения посткорревого иммунитета. Так у 29,4% детей с применением рибомунила наблюдались высокие показатели посткорревого иммунитета ($1,45 \pm 0,15$), у 64,7% регистрировались умеренно выраженные показатели ($0,34 \pm 0,05$), а у 5,9% слабо выраженные ($0,061$).

Данные показатели у детей без применения рибомунила были следующие: высокие показатели отсутствовали, умеренные регистрировались у 38,5% ($0,14 \pm 0,05$), слабо выраженные у 46,1% ($0,06 \pm 0,03$), в 15,4% случаев дети оставались серонегативными ($0,03 \pm 0,01$). В контрольной группе в 22% случаях наблюдались высокие показатели выработки посткорревого иммунитета ($1,16 \pm 0,11$), у 60% регистрировались умеренно выраженный показатель ($0,3 \pm 0,02$), у 12% отмечались слабо выраженные показатели посткорревого иммунитета ($0,07 \pm 0,002$), серонегативными остались 4%.

Изучение специфического иммунитета в динамике позволило установить, что в группе детей, получавших Рибомунил, противокоревой иммунитет был достоверно выше (рис. 5).

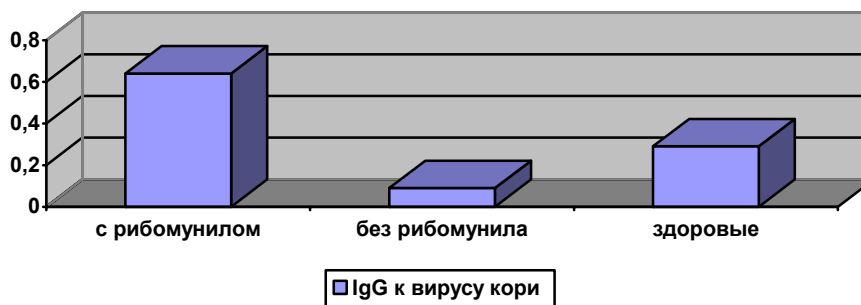


Рис. 5. Показатели противокорревого иммунитета в обследуемых группах

Таким образом, результаты наших исследований показали, что рибомунил способствовал полноценной выработке противокорревого иммунитета у больных детей даже с показателями иммунитета, характеризующими дефект иммунного ответа.

Изучение цитокинового профиля у детей с использованием рибомунила позволило выявить выраженное достоверное подавление как провоспалительного (ИФН- γ), так и противовоспалительного цитокина (ИЛ-4) в сыворотке периферической крови.

Полученные результаты показали, что в группе детей с обструктивными бронхитами без применения рибомунила ИЛ-4 составил $9,78 \pm 2,673$ пг/мл, тогда как в группе детей с применением рибомунила данный показатель составил $1,90 \pm 0,413$ пг/мл. Видно, что у детей без применения рибомунила ИЛ-4 был повышен в 5,1 раза по сравнению с данными детей с применением рибомунила. Изучение сывороточной концентрации ИФН- γ у детей без применения рибомунила составило $4,34 \pm 1,668$ пг/мл, тогда как у детей с применением рибомунила ИФН- γ был равен $1,04 \pm 0,287$ пг/мл. При этом в 4,2 раза наблюдалась разница между двумя исследуемыми группами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования позволили сформулировать следующие **выводы**:

1. Обструктивными бронхитами чаще болеют дети до 1 года (53,8%) в отличие от детей от 1 года до 3 лет (46,2%), преимущественно мальчики.
2. При изучении иммунных показателей у детей с ОБ был выявлен, выраженный иммунодефицит, который был сопряжен с дисбалансом клеточного звена иммунитета и характеризовался достоверным снижением основных субпопуляций иммунной системы (CD3+ и CD4+), а также повышением основных клеточных субпопуляций на фоне увеличения Т-цитотоксических лимфоцитов.
3. При изучении основных цитокинов иммунной системы (ИЛ-4 - противовоспалительного цитокина который продуцируется Th2 типа, ИФН- γ – провоспалительного цитокина адаптивного иммунитета, продуцируемый Th1 клетками) наблюдается повышение цитокинов как Th1, так и Th2 типа клеток.
4. На выработку противокорревого иммунитета у детей с обструктивными бронхитами влияет функциональная активность клеточного звена иммунитета, что проявляется в прямой и сильной взаимосвязи относительного и абсолютного числа лимфоцитов, абсолютного числа Т-лимфоцитов, абсолютного числа Т-хелперов/индукторов, относительное и абсолютного числа В-лимфоцитов.
5. Наибольшая выработка противокорревого иммунитета регистрируется в группе детей с Рибомунилом, тогда как в группе без Рибомунила данный показатель в 7,1 раз ниже, а в контрольной группе (0,29) в 3,2 раза.
6. Рибомунил предупреждает наслоение интеркуррентных инфекций на протяжении месяца после прививки на фоне снижения содержания IgE ($11,25 \pm 5,3$ до $23,79 \pm 1,8$), ИЛ-4 ($20,4 \pm 6,5$ до $1,90 \pm 0,4$) и ИФН- γ ($12,0 \pm 3,4$ до $1,04 \pm 0,29$) обеспечивает детям с обструктивными бронхитами гладкое течение поствакцинального периода при коревой вакцинации.

Практические рекомендации

1. У детей с обструктивными бронхитами и отягощенным аллергическим фоном рекомендуется проводить исследования IgE.
2. У детей с обструктивными бронхитами и повышенным показателем IgE для профилактики интеркуррентных заболеваний и осложнений поствакцинального периода рекомендуется назначать Рибомунил.
3. Рибомунил назначается в течение 6 месяцев перорально по традиционной схеме по 1 таблетке в дозе 0,750 мг утром натощак один раз в день, первые четыре дня.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Убайдуллаева С.А., Шомансурова Э. О. Эффективность противокоревой вакцинации у детей с обструктивным бронхитом // Журнал «Педиатрия» – Ташкент, 2006. – №1 – С.140-143.
2. Убайдуллаева С.А., Шомансурова Э. О. Особенности иммунологического статуса при обструктивных бронхитах у детей // Журнал «Бюллетень Ассоциации врачей Узбекистана» – Ташкент, 2007. – №4. – С. 80-82.
3. Убайдуллаева С.А. Обструктивный бронхит и иммунный статус у детей // Конференция посвященная Ученым женщинам. – Ташкент, 2007. – С. 85-88.
4. Убайдуллаева С.А. Формирование поствакцинального иммунитета у детей с обструктивным бронхитом // Журнал Педиатрия. – Ташкент, 2008. – № 3-4. – С. 16-20.
5. Убайдуллаева С.А., Камалов З.С. Формирование поствакцинального иммунитета у детей с обструктивным бронхитом // Журнал «Физиология и патология иммунной системы» – Москва, 2008. – № 10. – С. 19-23.
6. Убайдуллаева С.А., Д.Д. Мусабекова, Д.Ш. Каримова, З.Х. Батыршина Физические факторы в реабилитации детей, страдающих рецидивирующими бронхитами // V междун. конференция студентов и молодых ученых. «Актуальные вопросы спортивной медицины, лечебной физической культуры, физиотерапии и курортологии» – Москва, 2006. – С. 17
7. Убайдуллаева С.А., Шомансурова Э. О. Использование Рибомунила для повышения эффективности иммунизации против кори детей с обструктивными бронхитами // “Педиатрия Узбекистана: Реформирование и стратегия развития” Сборник тезисов. – Ташкент, 2007. - №1. – С. 280.
8. Убайдуллаева С.А., Шомансурова Э. О. Особенности иммунологического ответа у больных с обструктивным бронхитом // “Педиатрия Узбекистана: Реформирование и стратегия развития” Сборник тезисов. – Ташкент, 2007. – №1. – С. 255.
9. Убайдуллаева С.А. Особенности иммунологического статуса при обструктивных бронхитах у детей // Научно практическая конференция «Молодых учёных». Сборник тезисов. – Ташкент, 2008. – С. 129.
10. Убайдуллаева С.А., Шомансурова Э. О. Дети с обструктивным бронхитом и их иммунный статус // Республиканская научно-практическая

конференция «Медико-биологические основы формирования основы детей и подростков» Сборник тезисов. – Ташкент, 2008. – С. 254-255.

11. Убайдуллаева С.А., Шомансурова Э. О. Использование Рибомунила при вакцинации против кори у детей с обструктивным бронхитом. /Методические рекомендации – Ташкент, 2009. – 23 с.

Тиббиёт фанлари номзоди даражасига Убайдуллаева Севара Абдуллаевнанинг 14.00.09 – Педиатрия – ихтисослиги бўйича “Обструктив бронхит болаларда қизамиққа қарши эмлаш самарадорлигини ошириш” мавзусидаги диссертациясининг

РЕЗЮМЕСИ

Таянч (энг муҳим) сўзлар: обструктив бронхит, эрта ёшдаги болалар, иммунитет, қизамиққа қарши эмлаш

Тадқиқот объектлари: 5 ойдан 3 ёшгача бўлган 52 нафар обструктив бронхит билан оғриган болалар ва 50 нафар соғлом болалар.

Ишнинг мақсади: обструктив бронхит билан касалланган болалар клинико-иммунологик хусусиятларини, қизамиққа қарши ишлаб чиқувчи иммунитетини ўрганиш ва бу болаларга қизамиққа қарши эмлаш бўйича тавсияларни асослаш.

Тадқиқот усуллари: Ишда клиник маълумотлар, анамнез, лабаратор текширувлар, гуморал ва хужайра тизими, цитокинларни аниқлайдиган иммунологик текширувлар қўлланилган. Қизамиққа қарши иммунитет турғунлиги иммунофермент таҳлил усули билан аниқланган.

Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги: илк ёшдаги обструктив бронхит болалар Т-лимфоцитлари (СД3) ва унинг иммунорегулятор субпопуляциялари Т-хелперлар (СД4), (СД8) – Т-супрессорлар умумий сонини камайиши, лимфоцитларда CD16+нинг юқори экспрессияси билан юзага чиқувчи иммун тизимнинг фаолияти бузилиши аниқланди, бу эса ўтказилган корреляцион таҳлилга асосан ОБ болаларда, касалликнинг авж олган вақтида инфекцияга қарши иммун жавобни функционал нотўлиқлигини ва қизамиққа қарши иммунитетнинг тўлиқ ҳосил бўлишига тўсқинлик қилишини кўрсатади. Биринчи бор, обструктив бронхит болаларда В-лимфоцитлар ортиши фонида Ig E нинг юқори кўрсаткичи кузатилиши аниқланди ва бу эса болаларда кейинчалик бронхиал астма ривожланишининг назоратга олиш лозимлигини билдиради.

Амалий аҳамияти: Қилинган иш натижалари болаларни саломатлигини мустахкамлаш ва сақлаш регионал дастурларни амалга тадбиқ қилиш мақсадида ишлатилади. Обструктив бронхит бўлган болаларда қизамиққа қарши эмлаш самарадорлигини ошириш мақсадида Рибомунил билан ўтказиладиган иммуномодулятор даво кераклиги исботланди. Таклиф қилинаётган Рибомунил билан ўтказиладиган иммуномодулятор даво ўзининг: самарадорлиги, оғриқсиз юбориш, ножўя таъсирларининг камлиги, кенг тарқалганлигидан, амалий соғлиқни сақлаш тизимига кенг қамровда ишлатилиш учун киритилиши мумкинлигини кўрсатади.

Татбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги: Ўтказилган изланишнинг натижалари Тошкент шаҳар Юнусобод туманидаги Болалар клиник касалхонасида, Тошкент педиатрия тиббиёт институти клиникасида, Қибрай тумани Болалар консультиватив поликлиникаси фаолиятига киритилди.

Қўлланиш (фойдаланиш) соҳаси: тиббиёт (педиатрия).

РЕЗЮМЕ

диссертации Убайдуллаевой Севары Абдуллаевны на тему: «Повышение эффективности противокоревой вакцинации у детей с обструктивным бронхитом», на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.09 - педиатрия

Ключевые слова: обструктивный бронхит, дети раннего возраста, иммунитет, противокоревая вакцинация.

Объект исследования: 52 ребенка с обструктивными бронхитами в возрасте от 5 месяцев до 3 лет и 50 практически здоровых детей.

Цель исследования: изучить клинико-иммунологические особенности, противокоревого иммунитета и обосновать рекомендации по проведению противокоревой вакцинации у детей с обструктивными бронхитами.

Методы исследования: В работе использованы клинические данные, анамнез, лабораторные исследования, иммунологические исследования с определением гуморального и клеточного иммунитета, определение цитокинов. Напряженность противокоревого иммунитета определена методом иммуноферментного анализа.

Полученные результаты и их новизна: установлено, что у детей раннего возраста с обструктивными бронхитами нарушены функции системы иммунитета, которые проявляются снижением общего числа Т-лимфоцитов (СД3) включая иммунорегуляторных субпопуляций Т-хелперов (СД4) и (СД8) – Т-супрессоров, повышенной экспрессией CD16+ на лимфоцитах, что указывает на функциональную неполноценность противоинфекционного иммунного ответа у детей с ОБ во время обострения воспалительного процесса и препятствует полноценной выработке противокоревого иммунитета, согласно проведенному корреляционному анализу. Впервые выявлено, что на фоне повышения В-лимфоцитов у больных детей с обструктивными бронхитами наблюдается повышение уровня Ig E, что требует наблюдения за этими больными в отношении прогноза развития бронхиальной астмы.

Практическая значимость: Результаты исследования будут использованы при реализации региональной программы, направленной на сохранение и укрепление здоровья детей. Предлагаемая иммуномодулирующая терапия Рибомунилом отвечает алгоритму качества: доступность, эффективность, безболезненность введения, отсутствие побочного эффекта, что позволяет рекомендовать его для широкого внедрения в практическое здравоохранение.

Степень внедрения и экономическая эффективность: Результаты проведенных исследований внедрены в практику Городской детской клинической больницы Юнусабадского района г.Ташкента, клиники ТашПМИ, Детской консультативной поликлиники Кибрайского района.

Область применения: медицина (педиатрия).

REZUME

Thesis of Ubaidullaeva Sevara Abdullaevny on the scientific degree competition of the doctor of philosophy in medicine on specialty 14.00.09 – Pediatrics, subject "Improving the effectiveness of measles vaccination in children with obstructive bronchitis"

Key words: obstructive bronchitis, young children, immunity, and measles vaccination

Object of study: 52 children with obstructive bronchitis at the age of 5 months to 3 years and 50 healthy children.

Objective: In children with obstructive bronchitis to study of this immune reactivity for improving the effect of measles vaccination.

Methods: Clinical, history, laboratory and instrumental, immunological methods of investigation.

The results and their novelty: It was found that young children with obstructive bronchitis violated the function of immune system that manifests itself reduced the total number of T-lymphocytes (SD3), including immunoregulatory subpopulations of T-helper (CD4) and (CD8) - T-suppressors, increased expression of CD16 + lymphocytes, indicating a functional deficiency antiinfectious immune response in children with OB during the acute inflammatory process and prevents the full development of measles immunity. Proved that the use of immunomodulatory drugs Ribomunil warns layering intercurrent infections and provides a smooth post-vaccination period after measles vaccination in children with obstructive bronchitis.

Practical significance: The results will be used to implement a regional program aimed at preserving and strengthening the health of children. The necessity of therapies Ribomunilom in children with obstructive bronchitis in enhancing the effectiveness of immunization against measles. Proposed therapy of Ribomunil meets algorithm.

Quality: accessibility, efficiency, painless, no side effect, which allows recommending it for widespread introduction into practical public health.

The degree of implementation and economic efficiency: The results of the research put into practice children's hospital in Tashkent city in Yunusabad district, clinics TashPMI and LCSD Kibray district.

Use: medicine (pediatrics).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ОБ	- обструктивный бронхит
ОРВИ	- острая респираторная вирусная инфекция
IgE	- иммуноглобулин E
IgA	- иммуноглобулин A
IgM	- иммуноглобулин M
IgG	- иммуноглобулин G
ОРИ	- острая респираторная инфекция
ОБ	- обструктивный бронхит
ЖКВ	- живая коревая вакцина
ЧБД	- часто болеющие дети
ИЛ4	- интерлейкин-4
ИФН	- интерферон
ФНО α	- фактор некроза опоптоза
Th1	- клеточное звено
Th2	- гуморальное звено
АКДС	- адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина
БЦЖ	- бацилла Кальметта — Герена
ОПВ	- оральной полиомиелитной вакцины