

ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ  
АМН УКРАЇНИ

На правах рукопису

А Х М А Д   М О Х С Е Н

Вплив інфікування респіраторними вірусами  
на клініко - імунологічні показники у дітей  
з рецидивуючими та хронічними захворюваннями  
легень

14.01.10. - Педіатрія

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Київ - 1996

№ 22.142

Дисертація є рукописом

Роботу виконано в інституті педіатрії, акушерства та  
гінекології АМН України

Науковий керівник - доктор медичних наук  
МОЗАЛЕВСЬКИЙ  
АНАТОЛІЙ ФЕОДОСІЙОВИЧ

Офіційні опоненти:

Заслужений діяч науки України,

доктор медичних наук, професор

АНДРУЩУК

АЛІСА ОПАНАСІВНА

доктор медичних наук, професор

ЛИСЯНИЙ

МИКОЛА ІВАНОВИЧ

Провідна організація - Одеський медичний університет

Захист дисертації відбудеться " 18 " 11 1996р.

о \_\_\_\_\_ годині на засіданні Спеціалізованої вченої ради  
Д.50.14.01. по захисту дисертацій на здобуття наукового  
ступеня доктора медичних наук за спеціальностями  
"Педіатрія" та "Акушерства і гінекологія" у Інституті педіатрії,  
акушерства і гінекології АМН України /252050, м. Київ, вул.  
Мануїльського, 8/.

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці інституту  
педіатрії, акушерства і гінекології АМН України.

Вчений секретар Спеціалізованої

вченої ради кандидат медичних наук

Л.В. Квашніна

Автореферат розісланий " 4 " 10 1996р.

ЛНБ України ім.В.Стефаника



00760077 (R)

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність проблеми.** Хронічні захворювання легень на даний час складають значну частину в структурі захворюваності дітей. Особливістю протікання захворювання легень у сучасних умовах є патоморфоз, серед причин виникнення якого центральне місце належить імунопатології, що відображає особливості адаптаційного апарата дитячого організму/С.Ю. Каганов и соавт., 1992, А.Ф. Мозалевский и соавт., 1992, Н.А. Тюрин и соавт., 1995, R.H. Bucleu, 1987/. При цьому серйозну, але не достатньо вивчену проблему займає персистенція респіраторних вірусів, що сприяють поглибленню дисбалансу в імунній системі/А.А.Сохин, 1984, Niethammer, 1987, С. Welliver, P. Ogra, 1988/. Не деталізовані особливості реакції імунної системи при протікаючому на фоні вірусної респіраторної інфекції хронічного бронхолегеневого процесу. Не в'ясненні у даній ситуації шляхи підвищення ефективності терапії рецидивуючої та хронічної патології органів дихання. Особливо це стосується проблеми нормалізації реакції організму у відповідь на вплив вірусних та інших антигенів.

Незважаючи на дедалі розширюючі можливості фармако-терапії, результати лікування хронічних захворювань легень залишаються незадовільними. Дослідження останніх років показали позитивну роль при лікуванні дітей з захворюваннями легень імуностимулюючої терапії/А.Г. Чучалин и соавт., 1989, М.И. Александрова и соавт., 1991, А.Е. Шульженко и соавт., 1991, В.И. Яковлев и соавт., 1991, Р.А. Egglesto, 1988/. Доцільність використання імунотерапії при неспецифічних захворюваннях легень визначається формуючою недостатністю тимус-залежного імунітету/А.Г. Чучалин и соавт., 1989, И.И. Балаболкин и соавт., 1993, Н.А. Тюрин и соавт., 1995, S. Gupta, S. Gary, 1988/. Але при

ЛНБ ім. В. Стефаніка

АМ С

хронічних захворюваннях легень у дітей доцільність призначення імуномодуляторів ще недостатньо вивчена, на даний момент розробки рекомендацій щодо використання імуномодуляторів ще не мають остаточної оцінки. Одним із високоефективних у лікуванні захворювань, що протікають з перевагою пригнічення Т- системи імунітету, рахують препарати тимуса-Т- активін /В.И. Кириллов и соавт., 1994, А.И. Кусельман и соавт., 1994, Я.М. Вахрушев и соавт., 1995, Т.П. Маркова, 1995/. Однак, ефективність імунологічної реабілітації Т - активіном у дітей з хронічною бронхолегеневою патологією в умовах індукованого респіраторними вірусами загострення хронічного запалення і розвитку гіперактивності бронхів не вивчена. Актуальною проблемою залишається також використання непрямой лімфотропної терапії для введення Т-активіна при лікуванні неспецифічних захворювань легень у дітей.

**Мета роботи.** Вивчити вплив інфікування респіраторними вірусами на характер імунологічних порушень та ефективність клініко-імунологічної реабілітації дітей з рецидивуючими і хронічними захворюваннями легень для обґрунтування рекомендацій підвищення ефективності комплексної терапії, а також їх диспансерного спостереження.

**Основні завдання дослідження.**

1. З'ясувати вплив інфікування респіраторними вірусами дітей з НЗЛ на характер протікання хронічного бронхолегеневого запалення і особливості імунних реакцій організму.
2. Провести порівняльну оцінку ефективності клініко-імунологічної реабілітації дітей з НЗЛ Т-активіном при інфікованості хворих респіраторними вірусами.
3. Застосувати в клініці непрямий лімфотропний метод введення Т-активіна і оцінити його ефективність при лікуванні дітей з

рецидивуючими і хронічними захворюваннями органів дихання. Наукова новизна. В роботі вивчені адаптивні можливості дитячого організму при протікаючому хронічному бронхолегеневому запаленні з врахуванням реакції імунної системи на агресію респіраторних вірусів, а також встановлені особливості клініки захворювань легень у взаємозв'язку з інфікуванням вірусами. Вперше доведено поглиблення ураження бронхіального дерева, що проявляється дифузним гнійним ендобронхітом у дітей з хронічною пневмонією і бронхіальною астмою.

Встановлено пошкоджуючий вплив респіраторних вірусів на характер компенсаторно-приспосувальних реакцій організму дітей з хронічними захворюваннями легень, що проявляються імуносупресивною дією вірусних антигенів і пригніченням синтезу протимікробних антитіл. Причому вперше показано, що при інфікуванні дітей респіраторними вірусами динаміка змін імунологічних параметрів в процесі клініко-імунологічної реабілітації менш виражена, ніж у хворих без вірусних антигенів.

Встановлено, що доповнення базисної терапії НЗЛ Т-активіном характеризувалося послабленням клінічних проявів ендобронхіту, зменшенням числа загострень патологічного процесу і стійким підвищенням секреторної активності тимуса, підвищення рівня IgG та IgA, зниженням рівня IgM та ЦИК, а також стимуляцією синтезу протимікробних антитіл. Причому вперше встановлено, що імуномодуючий ефект препарату в значній мірі пригнічують респіраторні віруси.

Вперше показана доцільність використання лімфотропного методу введення імуномодулятора при лікуванні дітей з хронічними захворюваннями легень. Причому встановлено менш виражений імуносупресивний прояв респіраторних вірусів.

Практична значимість. Практичне значення мають дані про

ендобронхіту. Проведенні спостереження також показали, що вірусне обсеменіння дихальних шляхів переважно спостерігалась у дітей з вираженою дисфункцією імунної системи. Впливаючи з проведених досліджень закономірності відображають зниження ефективності клініко-імунологічної реабілітації дітей носіїв аденовірусних, парагрипозних, респіраторно-синцітальних та грипозних антигенів. Причому встановлено, що терапія Т-активіном з найбільш вираженою нормалізацією секреторної активності виліткової залози та корекції гуморальної ланки імунітету була ефективна переважно при відсутності у дітей вірусного інфікування. Проведенні дослідження дозволяють обґрунтувати новий підхід до призначення імуномодуючої фармакотерапії, для підвищення ефективності якої при умовах контакту хворого з респіраторними вірусами доцільно доповнити її антивірусними засобами.

Практичне значення дослідження полягає у зниженні під впливом Т-активіна сенсibilізації організму з відновленням власності лімфоцитів до трансформації в бласти та розпізнавати антигени, елімінацію ЦК і зниження чутливості лімфоцитів до препарату *in vitro*.

Практичне значення мають рекомендації про підвищення ефективності реабілітаційних міроприємств з використанням непрямої лімфотропної терапії.

Проведенні дослідження можуть бути передумовою для індивідуальної корекції виникаючих при протікаючому хронічному запальному процесі гіпоімунних станів. Встановлено, що патогенетичні закономірності сучасного протікання НЗЛ та різні варіанти ефективності клініко-імунологічної реабілітації дітей дозволяють конкретизувати план диференційованих лікувально-профілактичних міроприємств на госпітальному етапі реабілітації та при

проведенні диспансерного спостереження.

**Положення, що виносяться на захист.**

1. При хронічному запаленні в бронхолегеневій системі відмічаються зміни у виличковій залозі, що супроводжується у більшості дітей зниженням секреції тімічного сивороткового фактора /ТСФ/, вираженим дефіцитом клітинного та гуморального ланок імунітету.

2. Ураження респіраторними вірусами клітин дихального апарата значно погіршує клінічні прояви ендобронхіту у дітей з неспецифічними захворюваннями легень.

3. Клініко-імунологічна реабілітація Т-активіном хворих дітей дає позитивний вплив на клінічні прояви хронічного бронхолегеневого запалення, який приводить до підвищення секреторної активності тімуса і більш вираженої позитивної динаміки імунологічних показників, ніж при базисній терапії.

4. Ефективність використання імуномодулятора зменшується при інфікуванні дітей респіраторними вірусами. Для підвищення ефективності комплексної терапії НЗЛ доцільно використовувати нові шляхи введення Т-активіна за рахунок застосування лімфотропного шляху введення препарату.

**Декларація особистого внеску дисертанта в розробці наукових**

**результатів.** При виконанні роботи автор особисто аналізував наукову літературу з поставленої проблеми, зробив патентний пошук, приймав участь в обстеженні дітей з ХНЗЛ і лікувальному процесі, провів збір матеріалу для проведення вірусологічних, бактеріологічних, імунологічних досліджень. Проведено групування хворих, статистичну обробку одержаних даних.

**Апробація роботи.** Матеріали дисертації висвітлювались та обговорювались на науково-практичній конференції в інституті ПАГ АМН України /Київ, 1992/, І з'їзд фтізіатрів та пульмонологів

України /Вінниця, 1993/, у Національному конгресі по захворюваннях органів дихання /Москва, 1995/.

**Впровадження в практику.** Матеріали дисертації впроваджені в практику діяльності інституту ПАГ АМН України, в дитячому санаторії "Лісова поляна", дитячому комбінаті Шевченківського району м. Києва. Матеріали дисертації використані в методичних рекомендаціях "Современные методы диагностики вирусных респираторных инфекций и их терапии с использованием препаратов интерферона и его индукторов".

**Публікації** Основні положення дисертації викладені у 7 друкованих роботах.

**Структура та обсяг дисертації** Дисертація складається з вступу, огляду літератури, трьох глав власних досліджень, заключення, висновки та практичні рекомендації, списку літератури/ 312 джерел/. Дисертація викладена на \_\_\_\_\_ сторінках машинописного тексту, ілюстрована 33 таблицями, 9 малюнками, 17 виписками з історії хвороби, зміст роботи.

**Методи та об'єм досліджень.** Для вирішення поставлених завдань було проведено клінічне та параклінічне обстеження 257 дітей з хронічними захворюваннями легень/67 дітей - з рецидивуючим бронхітом, 148 - з хронічною пневмонією, 42 - з астматичним бронхітом та бронхіальною астмою/. Контрольну групу склали 30 практично здорових дітей.

Поряд з загальноприйнятими в пульмонологічній клініці методами обстеження дітей для вирішення поставлених завдань були використані у динаміці імунологічні та вірусологічні методи дослідження. Аналіз отриманих даних проведений на основі групування хворих у залежності від інфікованості дітей респіраторними вірусами. В I групу спостереження увійшли хворі, які були інфіковані респіраторними вірусами /116 дітей /. В II

респіраторними вірусами. В І групу спостереження ввійшли хворі, які були інфіковані респіраторними вірусами /116 дітей /. В ІІ групу порівняння були включені діти з аналогічними захворюванням, у яких вірусні антигени не були виявлені /141 дитина /. Вивчено вплив вірусного інфікування на реакцію імунної системи. Оцінку порушень регуляторних механізмів доповнили аналізом клініко-анамнестичних факторів.

Кількісний облік Т-лімфоцитів вираховували у реакції розетко-утворення /Е-РУК/, функціональний стан їх - за інтенсивністю бластоутворення на ФГА. Вивчалась також чутливість Т-лімфоцитів до різних мітогенів специфічного та неспецифічного характеру.

За основу оцінки В- системи імунітету була визначена відносна кількість В-клітин /ЕАС-РУК/ та їх функціональної активності за вмістом у сироватці крові імуноглобулінів класу М, G<sub>1</sub>, та А.

Про стан центральної регуляції імуногенезу міркували за активністю секреції тимічного сироваткового фактора /ТСФ/.

Вивчалась також властивість нейтрофілів до фагоцитозу, вміст у крові ЦК.

Вірусологічні дослідження проводилися з використанням імуофлюорисцентного метода виявлення та ідентифікації вірусних антигенів. Визначення вірусних антигенів у клітинах з носа проводили за допомогою методу Кунса в прямій модифікації з використанням флуорестуючих діагностичних імуноглобулінів. Стан противірусного імунітету визначали за титром комплемент-зв'язуючих противірусних антитіл у парних сироватках при постановці реакції РЗК з аденовірусним антигеном.

Діти досліджувалися при поступленні в стаціонар, а також в динаміці спостереження з використанням клініко- лабораторних

Одержанні дані опрацьовані за допомогою статистичної обробки з використанням точного обчислення значущих якісних відмінностей /метод Фішера/, значущих відмінностей долей /метод кутового перетворення Фішера/, критерій "Хі- квадрат". Порівняння середніх арифметичних величин проводили за врахуванням коефіцієнта Стюдента. Математична обробка результатів дослідження виконана на ЕВМ типу IBM з використанням статистичної системи "Statgraph KS".

### Результати досліджень та їх обговорення.

Аналіз клінічної симптоматики рецидивуючого бронхіту, хронічної пневмонії, астматичного бронхіту та бронхіальної астми в обстежених дітей показав, що вона не відрізнялася від описаної в педіатричній літературі /А.Д. Зисельсон, 1989, С.В. Рачинский, 1987, К.М. Сергеева и др., 1984, Н.Н. Рознинова, С.Ю. Каганова, 1985, и др./.

Як показали проведені дослідження в активній фазі запального процесу респіраторними вірусами були інфіковані 56% обстежених дітей з неспецифічними захворюваннями легень. При цьому встановлені виражені відмінності в характері інфікованості дітей респіраторними вірусами. Вона проявлялась найбільшою частиною інтенсивного інфікування дітей аденовірусами / 34% / та парагрипп / 28% /. Проведені спостереження показали, що найбільш виражена інфікованість респіраторними вірусами властива дітям з бронхіальною астмою та астматичним бронхітом. Відмічено, що аденовірусом переважно були інфіковані діти з хронічною пневмонією /  $p_2=0,035$  /, а РС-вірусом та парагриппом з бронхіальною астмою. При обстеженні дітей в динаміці було встановлено, що віруси в частини хворих тривало зберігались в організмі дітей. При повторному обстеженні вірусні антигени в епітелії верхніх дихальних шляхів не знайдені в 35 % випадків.

організмі дітей. При повторному обстеженні вірусні антигени в епітелії верхніх дихальних шляхів не знайдені в 35% випадків.

Важливе значення в даній проблемі належить суперінфекції вірусної природи в результаті лікарняного інфікування. За нашими даними лікарняне інфікування респіраторними вірусами відбулося у 11% обстежених дітей. У визначеній мірі інфікування респіраторними вірусами було зв'язано з характером захворювання. Виявилось, що лікарняному інфікуванню вірусами в більшій мірі були схильні діти з хронічним легенеvim запаленням / $P_{\text{тмф}}=0,026$ ,  $P_2=0,012$  /.

Нами виявлені також деякі клінічні особливості хронічного бронхолегеневого запалення при інфікуванні дітей респіраторними вірусами. Проведений аналіз клінічних ознак ендобронхіту показав, що при вірусному зараженні відбувається більш глибоке та розповсюдженіше ураження стінки бронхів у дітей.

При вірусному інфікуванні переважно розвивався двосторонній дифузний гнійний ендобронхіт, за відсутністю обсіменіння дихальних шляхів респіраторними вірусами - катаральний та катарально-гнійний ендобронхіт.

Встановлене посилення ураження бронхів під впливом респіраторних вірусів супроводжувалось лейкопенією, зниженням ШОЕ, паличко-ядерним зсувом, анемізацією, гіпер- $\alpha_2$ -глобулінемією, гіпер- $\beta$ -глобулінемією. Цікавість положення була в тому, що в багатьох дітей з хронічним запальним процесом, в яких були знайдені та ідентифіковані респіраторні віруси, а також виявлено наростання титру противірусних антитіл, були відсутні виражені симптоми клініки вірусної респіраторної інфекції.

Виходячи із завдань роботи було встановлено, що наявність такого агресивного стимулу, як респіраторні віруси, мало вплив на реакцію імунної системи у дітей з неспецифічними

захворюваннями легень. Вираженість реакції дитячого організму на протікаюче запалення знайшла відображення у різного роду порушеннях гуморального та клітинного імунітету.

При вивченні функціонування імунної системи проаналізовано функціональний стан підгрудинної залози шляхом співставлення рівня секреції одного з гормонів - тимічного сироваткового фактору /ТСФ/. Проведені дослідження встановили наявність центрального регулятора імуногенезу відповідати на антигенний стимул в залежності від характеру патологічного процесу та властивість інфекційного агента /ТСФ/ пригнічувати синтез. Найбільш виразне пригнічення секреторної функції тимуса спостерігалось у дітей з хронічною пневмонією при інфікуванні вірусами / $P_{\text{ТМФ}}=0,05$ /, у хворих з рецидивуючим та астматичним бронхітом виражене пригнічення секреції ТСФ спостерігалось значно рідше / $P_{\text{ТМФ}}=0,02$ /. При порівняльній оцінці величини Е-РУК встановлено зниження вмісту Т-лімфоцитів у переважній більшості досліджених дітей, але вплив вірусоносійства на даний показник виявлено не було.

Про функціональний стан Т-лімфоцитів робили висновок на основі реакції бласттрансформації. Виявилось, що дія вірусів у дітей з хронічною пневмонією може приводити за даними спонтанної РБТЛ та РБТЛ на ФГА до більш активного утворення бластів / $P_{\text{ТМФ}}=0,027$ /. В дітей з рецидивуючим та астматичним бронхітом при вірусному інфікуванні була відмічена стимуляція РБТЛ з індометацином / $p<0,05$ /. Як зафіксували проведені дослідження, вплив респіраторних вірусів проявлявся також підвищенням чутливості лімфоцитів до тканинних та бактеріальних антигенів. З іншої сторони, вірусна інфекція в даній ситуації виступає в якості однієї із причин автоімунних процесів при

захворюваннях легень та може розглядатися, як додаткова патогенетична ланка хронічного запалення.

В процесі вивчення реакції імунної системи на вірусне інфікування була проведена порівняльна оцінка реакції В-системи імунітету шляхом визначення пула В-лімфоцитів /ЕАС-РУК/, вміст імуноглобулінів класів М, G та А і обчислення індексів, що відображають відношення різних класів імуноглобулінів. Відмічено дисбаланс синтезу імуноглобулінів. При зараженні респіраторними вірусами дітей було виявлено в 55,45% випадків підвищення синтезу  $JgM/P_{тмф}=0,08$ ,  $P_1=0,06$ /. У відповідь на вірусне подразнення в 33% хворих відмічено підвищення рівня  $JgG$ , а 49% - зниження / $p<0,05$ /. Підвищення в сироватці крові вмісту  $JgG$ , та частоти підвищеного рівня імуноглобуліну особливо було продемонстровано у хворих з астматичним бронхітом і бронхіальною астмою, / $P_{тмф}=0,05$ /. Зниження концентрації  $JgG$  переважало серед дітей з хронічною пневмонією / $P_2=0,008$ /. При зараженні респіраторними вірусами у 61% дітей мало місце зниження концентрації  $JgA$ .

При вірусному інфікуванні маємо зниження співвідношення  $JgA/JgG$  та  $JgA/JgM$ , а  $JgM/JgG$  - підвищення. В цілому особливості стану гуморальної ланки імунітету відображали, як вплив вірусного інфікування, так і характер перебігу патологічного процесу.

За нашими спостереженнями інфікування респіраторними вірусами у 63% дітей з НЗЛ супроводжувалося також зниженням фагоцитарної активності нейтрофілів.

Результати наших досліджень про наявність суттєвого дисбалансу імунного гомеостазу в обстежених дітей послужили основою для включення в базисну терапію препарату тимуса-Т-активіна. Т-активін був використаний для імунологічної реабілітації у

117 дітей. В 105 дітей в фазі загострення хронічного патологічного процесу препарат застосовували за звичайною схемою, а в 12 хворих - при використанні непрямой лімфотропної терапії. Групу порівняння складала 137 дітей, яким Т - активін в комплексну терапію не включали.

Оцінка модулюючої дії препарату проводилась в динаміці клінічних спостережень, а також при оцінці катамнестичних спостережень на протязі 1-2 років з врахуванням клінічної симптоматики, а також за результатами імунологічних досліджень. Наші спостереження свідчать про клінічну ефективність застосування Т - активіна, що проявлялась в ослабленні клінічних проявів ендобронхіту, зменшенні числа загострень патологічного процесу, подовження періоду ремісії. Призначення препарату характеризувалось більш вираженою позитивною динамікою показників, ніж при використанні лише базисної терапії. Було відмічено підвищення рівня Е-РУК/ $p < 0,05$ / чутливості лімфоцитів до ФГА/ $p < 0,05$ /, рівнів JgG та JgA / $p < 0,05$ /, збільшення секреторної активності тимуса / $P_{\text{тмф}} = 0,001$ /, а також зниження чутливості лімфоцитів до антигенів легень / $p < 0,05$ /, тимуса / $p < 0,05$ / пневмококу / $p < 0,05$ /, зниження рівня JgM/0,05/ та циркулюючих імунних комплексів/ $p < 0,05$ /. Вивчення імунного статусу дітей при використанні імуномодулятора у взаємозв'язку з вірусним інфікуванням показало, що при відсутності інфікування спостерігалось підвищення рівня Е-РУК, чутливості лімфоцитів до ФГА, JgG, JgA та зниженням чутливості лімфоцитів до антигенів легень, тимуса і КонА. При вірусному інфікуванні після проведеного курсу терапії знайдено лише підвищення рівня Е-РУК; зниження чутливості лімфоцитів до антигена пневмококу та рівня ЦК. Співставлення секреторної активності тимуса показало, що найбільш активна нормалізація секреції ТСФ

спостерігалась при відсутності у дітей вірусного інфікування, а інфікування вірусами проявлялося гальмуванням нормалізації секреторної функції тимуса. Нами були отримані дані, що свідчать також на користь великої ефективності імунотерапії при використанні лімфотропного метода введення Т-активіна.

Результати проведених досліджень показали, що приєднання до базисної терапії ХНЗЛ Т-активіна підвищувало ефективність лікувально-реабілітаційних міроприємств у два рази. Проте інфікування дітей респіраторними вірусами ініціювало зниження ефективності імунологічної реабілітації. Для досягнення великої ефективності медикаментозної терапії доцільно передбачити розпізнавання та виведення з організму респіраторних вірусів і поєднувати імунomodлятор з протівірусною терапією при вірусному інфікуванні дітей.

## ВИСНОВКИ

1. Вивчення показників імунологічної реактивності у дітей з рецидивуючими та хронічними бронхолегеневими захворюваннями виявило виражений дисбаланс різних ланок імунітету, який характеризується зниженням секреторної функції підгрудинної залози у 82,9% досліджених дітей. Інтенсивність та характер порушень імунного гомеостазу взаємозв'язані з важкістю протікаючого запалення і з формою захворювання. В процесі ослаблення активності запалення відбувається поступове відновлення порушень імунного статусу, однаково повної нормалізації його показників під впливом терапії не відбувається.

2. Характер імунної відповіді організму зв'язаний не тільки з вираженістю та тривалістю протікаючого запального процесу, але й з інфікованістю дітей респіраторними вірусами. При зараженні респіраторними вірусами виявлено пригнічення секреції тимічного

сироваткового фактора, підвищення рівня JgM, зниження рівня JgG та JgA, РТБЛ з КонА. Відсутність інфікованості характеризувалася зниженням рівня JgM, Е-РУК, РТБЛ, з ФГА.

3. В активній фазі бронхолегеневого запалення інфікованість дітей залежала від форми захворювання та досягала 55,6%: аденовірусами - 33,8%, парагрипом - 27,6%, РС-вірусом - 20,0%, грипом - 7,2% випадків інтенсивного обсіменіння.

При інфікованості дітей з НЗЛ респіраторними вірусами формується більш глибоке ураження стінок бронхів з перевагою у цих контингентів дифузного гнійного ендобронхіту.

4. Показання до призначення Т- активіна при лікуванні дітей з рецидивуючими та хронічними захворюваннями легень є імунодепресія Т- клітинної ланки імунітету, чутливість до препарату за пробою, що проводиться *in vitro*. Використання в терапії імуномодулятора дало позитивний клінічний ефект та підвищення ефективності лікувально-реабілітаційного комплексу у 2 рази.

5. Включення Т-активіна в комплексну терапію НЗЛ приводило до більш вираженої позитивної динаміки клініко-імунологічних показників, ніж при базисній терапії та характеризувалися в цілому підвищенням рівня Е-РУК, чутливості лімфоцитів та ФГА, рівнів JgG і JgA, а також пониженням чутливості лімфоцитів до антигенів легень, тимуса, пневмококу, рівнів JgM та циркулюючих імунних комплексів.

6. Інфікування дітей з НЗЛ респіраторними вірусами супроводжувалося зниженням ефективності імунологічної реабілітації. При вірусному інфікуванні включення в комплексну терапію Т- активіна приводило лише до підвищення рівня Т-лімфоцитів, зниження чутливості лімфоцитів до антигена пневмокока та рівня циркулюючих імунних комплексів.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

В педіатричній практиці для удосконалення лікувально-профілактичної допомоги дітям з рецидивуючими та хронічними захворюваннями легень пропонується:

1. Планування лікувально-діагностичної тактики при курації хворих з неспецифічними захворюваннями легень передбачає визначення активності запалення, морфо-функціональної характеристики та біоценозу дихальних шляхів, динамічний контроль стану імунної системи. В процесі диспансерного спостереження доцільно проводити контрольні дослідження імунного статусу, вірусно-бактеріального обсіменіння дихальних шляхів та призначити індивідуалізовані реабілітаційні курси терапії не менше 2 разів на рік.

2. Для виявлення груп підвищеного ризику по захворюваннях рецидивуючими та хронічними захворюваннями органів дихання рекомендується використовувати такі маркери, як низька і висока маса тіла при народженні, перинатальна патологія, перенесенні в ранньому віці пневмонії та часті ГРЗ з важким протіканням, схильність до алергічних реакцій і спадкова обтяженість хронічними запальними захворюваннями, наявність вогнищ інфекції в ротоглотці і в навколососових пазухах, патологічна симптоматика з боку органів травлення.

3. Спостереження за дітьми з неспецифічними захворюваннями легень потребує динамічного тестування імунної системи з метою виявлення вторинного імунодефіцитного стану/ ІДС/ та обґрунтування доцільності імуномодуючої терапії. При відсутності лабораторних обстежень дітей можливе використання клініко-анамнестичних ознак проявів імунної недостатності: спадкова обтяженість хронічними запальними захворюваннями, алергічні реакції, часті ГВЗ та інфекційні захворювання,

перенесені пневмонії в перші 2 роки життя, важке протікання хворіб органів дихання в ранньому віці, перенесені раніше отити та синусити, сепсис, діарея.

Серед клінічних симптомів звертає на себе увагу наявність дифузного гнійного ендобронхіту, лейкопенії, лімфопенії, низька ШОЕ, знижений рівень гемоглобіну та білка в сироватці крові, значна обтяженість супутніми захворюваннями.

4. В практичній роботі педіатру доцільно враховувати, що виникнення рецидивів та загострення бронхолегеневих захворювань у половини хворих можна пов'язати з інфікуванням дітей респіраторними вірусами: у дітей з хронічною пневмонією переважно аденовірусами, з бронхіальною астмою парагрипом та РС-вірусом.

5. Відповідна реакція організму дітей з протікаючим хронічним бронхолегеневим запаленням на агресію респіраторних вірусів характеризується поглибленням запального процесу в бронхах та проявом належних НЗЛ ознак вторинної імунної недостатності. Ці клінічні особливості протікання НЗЛ слід враховувати при диспансеризації хворих та виділяти фактори ризику хронізації патологічного процесу з метою полегшення їх впливу на організм.

6. Підвищення ефективності комплексної терапії НЗЛ досягається за рахунок включення імуномодулятора Т-активіна, який призначається щоденно в дозі 40 мкг/м<sup>2</sup> на ніч під шкіру на протязі 6 днів. Показаннями для призначення Т-активіна є імунодепресія Т-клітинної ланки імунітету. Включення імуномодулятора в базисну терапію НЗЛ повинно враховувати індивідуальні особливості дитини, його імунний статус, чутливість до препарату. Підвищенню ефективності впливу Т-активіна сприяє ендолімфатичний шлях введення препарату.

7. Виявлені закономірності імунологічної реабілітації Т-активіном дітей з НЗЛ при інфікованості хворих вірусами уточнюють перелік показань до призначень імуномодулюючої терапії та підвищує вірогідність прогнозування її ефективності. При розробці тактики лікування необхідно враховувати високу інфікованість дітей респіраторними вірусами та їх гальмуючий вплив на дію імуномодулятора і формування ІДС при хронічному запальному процесі.

#### Список наукових робіт, опублікованих за темою дисертації

1. Реабилитация Т-активинам детей с рецидивирующими и хроническими заболеваниями легких на фоне вирусной инфекции // Педиатрия. - 1994. - №4. - С.70 - 72 ( В спіавт. з Мозалевським А.Ф., Радченко Н.О., Лисяною Т.О., Нетребую Н.І.).
2. Особенности хронического бронхолегочного воспаления при инфицированности детей респираторными вирусами // Український пульмонологічний журнал. - 1994. - №4. - С.51-54 ( В спіавт. з Мозалевським А.Ф., Нетребую Н.І., Радченко Н.О., Лисяною Т.О., Бартечевим С.Г., Власенко Н.В.).
3. Влияние Т-активина на В-систему иммунитета при текущем хроническом бронхолегочном воспалении на фоне вирусного инфицирования // Український пульмонологічний журнал. - 1995. - №3. - С.64-67 ( В спіавт. з Мозалевським А.Ф., Лисяною Т.О., Нетребую Н.І., Радченко Н.О.).
4. Клиническая эффективность и иммунокоррекция Т -активинам у детей с рецидивирующими и хроническими заболеваниями легких // Депонированная рукопись. ГНТБ Украины. 21.06.94, №1169 (В спіавт. з Мозалевським А.Ф., Радченко Н.О., Лисяною Т.О., Нетребую Н.І.).
5. Комплексная терапия неспецифических заболеваний легких

у детей в условиях пульмонологической клиники // Актуальные вопросы патологии детского возраста. Сб. науч. трудов. - Днепропетровск, 1994. - С. 52-53 (В співавт. з Мозалевським А.Ф., Радченко Н.О., Лисяною Т.О., Нетребую Н. І.)

6. Влияние респираторных вирусов на эффективность иммуномодуляции при хронических заболеваниях легких у детей // Пульмонология. Приложение. - Сборник резюме - 1995. - №1283

( В співавт. з Мозалевским А.Ф., Нетребую Н.І., Лисяною Т.О., Радченко Н.О.)

7. Эффективность иммунокоррекции Т-активином у детей с хроническими заболеваниями легких на фоне инфицирования респираторными вирусами // Актуальные вопросы медицины и биологии. Сб. статей. - Днепропетровск, 1995. В.6-С.78-79 (В співавт. з Мозалевським А.Ф., Радченко Н.О., Нетребую Н.І., Лисяною Т.О.)

#### АННОТАЦИЯ

**Ахмад Мохсен.** Влияние инфицирования респираторными вирусами на клиничко-иммунологические показатели у детей с рецидивирующими и хроническими заболеваниями легких. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.10 - педиатрия. Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины, Киев, 1996.

Исследования выполнено у 257 детей с хроническими заболеваниями легких, 116 из которых были инфицированы респираторными вирусами. Изучено влияние инфицированности респираторными вирусами на характер иммунологических нарушений и эффективность клиничко-иммунологической реабилитации детей с ХЗЛ. Обоснована целесообразность использования иммуномодулятора, применение которого улучшало эффективность базисной терапии. При этом установлено, что иммуномодулирующий эффект препарата подавляют респираторные вирусы.

Предложено при вирусном инфицировании детей иммуномодулятор сочетать с противовирусной терапией.

#### ANNOTATION

Ahmad Mohsen. Impact of viral infection on clinical-immunological picture in children with recurrent chronic lung diseases.

Thesis of pediatric, obstetrics and gynecology AMC of Ukraine, Kiev, 1996.

The research was carried out on 257 children with chronic lung diseases, 116 were infected with respiratory viruses.

There was also studied the impact of contamination with respiratory viruses on the nature of immunological disturbances and efficiency of clinical-immunological rehabilitation of children with non specific lung diseases. The use of immunomodulator was proved to be expedient for it had improved the efficacy of basic therapy. Besides, it was revealed, that immunomodulating effect of the preparation inhibited the respiratory viruses.

It is suggested, that immunomodulator may be used in combination with antiviral therapy in treating children with viral infection.

**Ключові слова:** хронічні захворювання легень, імунний статус, респіраторні віруси, інфікування, Т-активін.

#### Список скорочень.

ГРЗ - гостре респіраторне захворювання

НЗЛ - неспецифічне захворювання легень

ТСФ - тимічний сироваточний фактор

ЦІК - циркулюючі імунні комплекси

Jg - імуноглобулін

Е-РУК - утворення розеток лімфоцитами Т

ЕАС-РУК - утворення розеток лімфоцитами В

РУК - розеткоутворюючі клітини



AP 22 545

AB 35.742