

# Оценка эффективности программы комплексной иммунотерапии у детей с врожденными расщелинами губы и неба на разных этапах хирургического лечения

М.Н. МИТРОПАНОВА, к.м.н., доцент, зав. кафедрой  
Кафедра детской стоматологии, ортодонтии и челюстно-лицевой хирургии  
ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»  
Минздрава РФ, г. Краснодар

## Assesment of complex immunotherapeutical programm efficacy among children with congenital cleft lip and palate at different stages of surgical treatment

M.N. MITROPANOVA

46

### Резюме

*Лечение и реабилитация детей с врожденными расщелинами губы и неба, страдающих высокой степенью частоты повторными острыми вирусными и бактериальными инфекциями респираторного тракта и лор-органов, является сложнейшей задачей и не теряет своей актуальности. Одним из приоритетных направлений в лечении таких детей является задача повышения эффективности этапной реабилитации при одновременном снижении послеоперационных осложнений и восстановлении функциональной активности нарушенных звеньев иммунной системы.*

**Ключевые слова:** врожденная расщелина губы и неба, комплексная реабилитация, иммунокомпromетированные дети, клеточный и гуморальный иммунитет, иммуностропная терапия.

### Abstract

*Treatment and rehabilitation of children with cleft lip and palate, who suffered from acute secondary viral and bacterial respiratory tract and ENT-organs infections with high repetition rate, is one of the most complicated tasks. The priority in treating children with such diseases is given to increasing the step-by-step efficacy rehabilitation and lowering post-operative complications and restoring the immune system functional activity.*

**Key words:** congenital cleft lip and palate, complex rehabilitation, immunocompromised children, cellular and humoral immunity, immunotropic therapy.

### Введение

Проблема лечения и реабилитации детей с врожденными расщелинами губы и неба, страдающих высокой степенью частоты повторными острыми вирусными и бактериальными инфекциями респираторного тракта и лор-органов, является сложнейшей задачей и не теряет своей актуальности. Клинический анализ состояния детей с врожденными расщелинами губы и неба, находивших-

ся под нашим динамичным наблюдением, показал, что на протяжении двух и более лет дети переносили восемь и более эпизодов осложненных и неосложненных ОРВИ в год с продолжительностью острого периода от 4 до 14 и более дней, что является клиническим индикатором иммунокомпromетированности [11, 13]. Одним из приоритетных направлений в лечении таких детей является задача повышения эффективности этапной реабилитации при одновремен-

ном снижении послеоперационных осложнений и восстановлении функциональной активности нарушенных звеньев иммунной системы.

Наиболее широко в комплексе иммунореабилитационных мероприятий для детей с вирусными респираторными и герпетическими инфекциями используется рекомбинантный ИФН $\alpha$ , что обусловлено универсальным противовирусным, антибактериальным и иммуномо-

дулирующим характером действия ИФН $\alpha$  [1-3, 7].

Следует отметить, что в случае развития повторных ОРВИ с успехом используется глюкозамуралдипептид липопид-бактериальный иммуномодулятор, в состав которого входит полусинтетический аналог минимального биологически активного фрагмента клеточной стенки бактерий. В целом иммуномодуляторы бактериального происхождения имеют мультинаправленный механизм действия, который обусловлен стимуляцией фагоцитов, ЕКК и повышением продукции интерферона, что позволяет назначать их также и при бактериальных осложнениях ОРВИ или при обострении хронических заболеваний лор-органов. При этом показано, что бактериальные иммуномодуляторы потенцируют эффект антибиотиков при их одновременном использовании [4, 9, 10, 14, 15].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности разработанных программ иммунотерапии, включенных в комплекс реабилитационных мероприятий, у иммунокомпрометированных детей с врожденными расщелинами губы и неба, на разных этапах хирургического лечения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом для исследования явилась периферическая кровь 100 детей с врожденной расщелиной губы и неба, находившихся на разных этапах хирургического лечения в отделении челюстно-лицевой хирургии детской Краевой клинической больницы г. Краснодара (ЧЛХ ДККБ). Дети были рандомизированы на три клинические группы, отличающиеся этапом хирургической реабилитации и возрастом пациентов.

— 1-я группа – 30 детей в возрасте от 1 до 3 лет (после хейлопластики, до и после велоластики и/или уранопластики);

— 2-я группа – 30 детей в возрасте от 4 до 6 лет (с непроведенным своевременно хирургическим лечением – после хейлопластики, велоластики на этапах уранопластики);

— 3-я группа – 20 детей в возрасте от 6 до 12 лет (дети на этапах своевременно хирургического лечения (коррекция губы после хейлопластики, уранопластика), а также после повторной уранопластики, закрытие остаточного дефекта твер-

дого неба, аутоостеопластики, до поздней аутоостеопластики).

Группы контроля составили условно здоровые дети соответствующих возрастных диапазонов (по 20 человек, соответственно).

Тестировали состояние Т-клеточного ( $CD3^+CD19^+$ ,  $CD3^+CD4^+$ ,  $CD3^+CD8^+$ ,  $CD4^+/CD8^+$ ), В-клеточного ( $CD3^+CD19^+$ ), гуморального (сывороточные IgA, IgG, IgM) звеньев, естественных киллерных клеток (ЕКК) – ( $CD3^+CD16^+CD56^+$ ) по сравнению с группой контроля. Исследование фагоцитарной функции НГ проводили в соответствии с методическими рекомендациями (Нестерова И. В. и др., 1992) тестировали содержание активно фагоцитирующих нейтрофилов – относительное (%ФАН) и абсолютное количество (ФАН абс.); для характеристики объема захваченного бактериального материала (*Staphylococcus aureus*, штамм 209) определяли фагоцитарное число (ФЧ), фагоцитарный индекс (ФИ); для оценки киллинговой активности и уровня переваривания определялся процент переваривания (%П), индекс переваривания (ИП). Активность микробицидных систем НГ, с оценкой их способности к реализации цитотоксического и цитолитического потенциала, тестировалась с использованием функциональных нагрузочных тестов в системе *in vitro*. В зависимости от уровня активности NADPH-оксидазы в спонтанном и стимулированном NBT-тесте (индукция *Staph. aureus*, штамм 209) определялся средний цитохимический индекс – СЦИ, рассчитывался коэффициент мобилизации – КМ:  $\%ФПКст(NBTст) / \%ФПКсп(NBTсп.)$ . Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью компьютерных программ Microsoft Excel, StatPlus 2009 с применением непараметрических тестов Вилкоксона и Манна-Уитни. Результаты представляли в виде медианы (верхний и нижний квартиль) (Me[Q1;Q3]). Достоверность различия определяли при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка состояния иммунной системы у детей с врожденной расщелиной губы и неба, находившихся на этапном лечении, показала наличие дефектов клеточного (особенно выраженного в дефиците клеток с цитотоксической активностью –  $CD3^+CD8^+$ лимфоцитов и особенно ЕКК), гуморального (высокий уровень IgA и отсутствие адекватной

продукции IgM и IgG иммуноглобулинов), нарушения фагоцитарной и микробицидной функции НГ, проявляющихся дисбалансом поглотительной и киллинговой активности с нарушением микробицидной активности. Выявленные дисфункции прослеживаются во всех исследуемых группах, с разной степенью выраженности дефектов и, возможно, в своем большинстве носят врожденный характер. Установленные дефекты функционирования иммунной системы (врожденные или приобретенные) показывают необходимость включения иммуностропной терапии на различных этапах хирургического лечения с целью увеличения эффективности реабилитации пациентов с расщелинами губы и неба, заключающейся в профилактике послеоперационных осложнений и повторных респираторных инфекций, возможности реставрации нарушений в иммунной системе [5, 8].

Учитывая выявленные дефекты функционирования иммунной системы и особенности клинического статуса пациентов, находившихся на разных этапах хирургического лечения врожденной расщелины губы и неба, нами разработаны дифференцированные подходы к проведению иммуностропной терапии:

— в 1-й группе детей в возрасте от 1 до 3 лет был использован локально рекомбинантный интерферон  $\alpha 2b$  в сочетании с антиоксидантом ( $\alpha$ -токоферола ацетат) – виферон-гель – смазывание слизистой ротовой полости и носа 3-4 раза в день за 10 дней до хирургического лечения и 1 месяц после хирургического лечения, начиная со 2 послеоперационных суток;

— во 2-й группе детей в возрасте от 4 до 6 лет проводилось лечение глюкозаминилмурамилдипептидом (ликопид) 1 мг/сутки в течение 10 дней до хирургического лечения и повторный 10-дневный курс через 20 дней после хирургического лечения;

— в 3-й группе детей в возрасте от 6 до 12 лет проведена комбинированная иммунотерапия с использованием до хирургического лечения виферон-геля – смазывание слизистой ротовой полости и носа 3-4 раза в день и ликопада 1 мг/сутки в течение 10 дней, далее после хирургического лечения локальное применение в течение 1 месяца виферон-геля 3-4 раза в день на слизистую ротовой полости и носа, начиная со 2 послеоперационных суток, в сочетании с ликопидом

Таблица 1. Программа комплексного лечения на этапах хирургической реабилитации иммунокомпрометированных детей с врожденной расщелиной верхней губы и неба

| Группы детей                                                                                                                                                                                                                                                      | Антибактериальная терапия                                                                                                                                                                                                                                  | Схема иммуностропной терапии                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 группа – дети в возрасте от 1 до 3 лет (после хейлопластики, до и после велоластики и/или уранопластики)                                                                                                                                                        | Группа цефалоспоринов (лифаксон, цефаксон, цефалоспорин, азаран, цефтриаксон и др.). Доза препарата и длительность применения определялась возрастом ребенка, его весом, сопутствующей соматической патологией и характером после операционных осложнений. | Виферон-гель локально: смазывание слизистой ротовой полости и носа 3-4 раза в день:<br>- до хирургического лечения в течение 10 дней;<br>- после хирургического лечения в течение 1 мес., начиная со 2 послеоперационных суток.                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 2 группа – дети в возрасте от 4 до 5 лет (с непроведенным своевременно хирургическим лечением – после хейлоластики, до велоластики и/или уранопластики)                                                                                                           | Группа цефалоспоринов (лифаксон, цефаксон, цефалоспорин, азаран, цефтриаксон и др.). Доза препарата и длительность применения определялась возрастом ребенка, его весом, сопутствующей соматической патологией и характером после операционных осложнений. | Глюкозаминилмурамилдипептид (ликопид) 1 мг/сутки сублингвально:<br>- до хирургического лечения в течение 10 дней;<br>- после хирургического лечения повторный 10-дневный курс через 20 дней после оперативного вмешательства.                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 3-я группа – дети в возрасте от 6 до 12 лет (дети с непроведенным своевременно хирургическим лечением (хейлоластика, велоластика и/или уранопластика), после повторной хейлоластики, велоластики и/или уранопластики до аутоостеопластики коррекции верхней губы) | Группа цефалоспоринов (лифаксон, цефаксон, цефалоспорин, азаран, цефтриаксон и др.). Доза препарата и длительность применения определялась возрастом ребенка, его весом, сопутствующей соматической патологией и характером после операционных осложнений. | Комбинированная иммунотерапия:<br>- до хирургического лечения: виферон-гель смазывание слизистой ротовой полости и носа 3-4 раза в день и ликопид 1 мг/сутки сублингвально в течение 10 дней;<br>- после хирургического лечения: виферон-гель локальное применение 3-4 раза в день на слизистые ротовой полости и носа в течение 1 месяца, начиная со 2 послеоперационных суток, в сочетании с ликопидом 1 мг/сутки сублингвально в течение 10 дней через 20 дней после оперативного вмешательства. |

1 мг/сутки в течение 10 дней через 20 дней после хирургического лечения.

Общая продолжительность курса иммуностропной терапии до и после хирургического лечения составила 1 месяц и 10 дней (табл. 1).

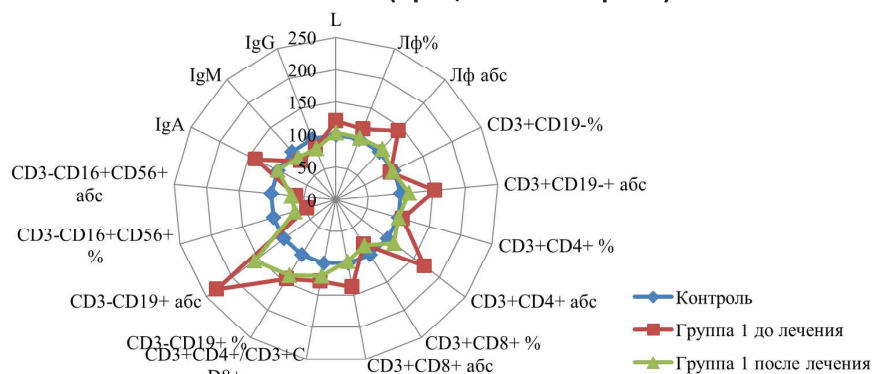
Антибактериальная терапия назначалась эмпирически с учетом современных сведений о резистентности возбудителей к некоторым антибактериальным препаратам. В последующем проводилась коррекция антибактериальной терапии по результатам бактериологического исследования (посева микрофлоры полости рта, полости носа и носоглотки) и определения чувствительности к антибиотикам. Препаратами выбора были антибактериальные средства из группы цефалоспоринов (лифаксон, цефаксон, цефалоспорин, азаран, цефтриаксон и др.). Доза препарата и длительность применения определялась возрастом ребенка, его весом, сопутствующей соматической патологией и характером послеоперационных осложнений.

После комплексного лечения с включением иммуностропной терапии детей с врожденной расщелиной губы и неба, находившихся на разных этапах хирургического лечения, установлены следующие изменения в состоянии клеточного

и гуморального иммунитета. Так, у детей группы 1 отмечена нормализация ранее повышенного общего количества лейкоцитов с  $7 \times 10^9$  [6,35; 8,1] до  $6 \times 10^9$  [5; 7,75] против  $5,8 \times 10^9$  [5,39; 5,96] в контроле, абсолютного количества зрелых Т-лимфоцитов ( $CD3^+CD19^+$ ) с  $2,87 \times 10^9$  [2,4; 3,11] до  $2,11 \times 10^9$  [1,57; 3,32] против  $1,87 \times 10^9$  [1,7; 2,13] в контроле. Среди субпопуляций Т-лимфоцитов уменьшилось до уровня контроля абсолютное содержание  $CD3^+CD4^+$  лимфоцитов (с  $1,91 \times 10^9$  [1,58; 2,14] до  $1,25 \times 10^9$  [0,95; 1,93] против  $1,12 \times 10^9$  [0,94; 1,41] в контроле), что сгладило дисбаланс между клетками с хелперной и цитотоксической активностью – ИРИ 1,89 [1,5; 2,36] до лечения 1,77

[1,55; 1,93] после лечения против 1,47 [1,35; 1,73] в контроле. При имеющемся существенном дефиците относительного (в 2,2 раза) и абсолютного (в 1,6 раз) количества  $CD3^+CD16^+CD56^+$  – естественных киллерных клеток (ЕКК), отвечающих за цитотоксические клеточные реакции, выявлена лишь тенденция к повышению их количества, однако восстановления этих клеток до показателей здоровых детей не произошло (ЕКК% с 4,75% [3,73; 6,53] до 6,75% [3,97; 8,93] против 10,3% [8,98; 15,58] в контроле и ЕККабс с  $0,19 \times 10^9$  [0,17; 0,28] до  $0,21 \times 10^9$  [0,1; 0,41] против  $0,35 \times 10^9$  [0,2; 0,43] в контроле). Снизилось абсолютное количество  $CD3^+CD19^+$  В-лимфоци-

Рис. 1. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у детей 1-3 лет с врожденной расщелиной губы и неба на фоне комплексного лечения (процент от контроля)



тов с  $1 \times 10^9$  [0,91; 1,15] до  $0,79 \times 10^9$  [0,49; 1,2] против  $0,51 \times 10^9$  [0,33; 0,68] в контроле и при этом изменения в гуморальном иммунитете связаны со снижением уровня сывороточного IgA с 1,83 г/л [1,44; 1,84] до 1,33 г/л [1,1; 1,8] против уровня контроля 1,38 г/л [1,11; 1,68] и восстановлении сниженных уровней сывороточных IgM и IgG (рис. 1).

В результате проведенного лечения увеличилось до контрольных значений как относительное и абсолютное количество циркулирующих НГ (НГ%, НГ абс) с 28% [27;33];  $1,96 \times 10^9$  [1,74; 2,15] до 35% [30;38];  $2,1 \times 10^9$  [1,5; 2,95] против 40% [32;42];  $2,43 \times 10^9$  [1,86; 2,48] в контроле, так и содержание активно фагоцитирующих НГ (%ФАН, ФАН абс. – с 42% [40; 48];  $0,9 \times 10^9$  [0,84; 0,96] до 54% [53; 58];  $1,13 \times 10^9$  [0,8; 1,71] против 58% [54; 68];  $1,44 \times 10^9$  [1,08; 1,58] в контроле, соответственно). При этом и показатели поглощающей способности НГ (ФЧ, ФИ), и показатели, характеризующие переваривающую способность НГ, не изменялись по отношению к таким же показателям детей группы 1 до лечения и относительно здоровых детей. Выявленная до лечения напряженность NADPH-оксидазной микробицидной активности НГ в спонтанном NBT-тесте до лечения (СЦИсп – 0,32 [0,25;0,4], %ФПКсп-11 [8;13]) несколько снизилась после лечения СЦИсп – 0,24 [0,14; 0,24], %ФПКсп-5 [4,3; 7], но оставалась выше показателей здоровых детей (СЦИсп – 0,09 [0,05; 0,12], %ФПКсп-2 [1; 3]) и при дополнительной антигенной нагрузке сохранялся адекватный ответ NADPH-оксидазы, что отразилось в тенденции к нормализации КМ (с 0,88 [0,88;1,33] до 1,54 [1,67; 2,07] против 2,5 [1,5; 3,5] у здоровых детей соответствующей возрастной группы).

Проведение комплексного лечения позволяет компенсировать нарушения, обусловленные как функциональной незрелостью иммунной системы, так и формированием различных дефектов ввиду наличия частых респираторных инфекций на фоне врожденной расщелины губы и неба. Выявлены позитивные изменения изучаемых иммунологических показателей у детей 1-й группы прежде всего со стороны Т-клеточного и гуморального иммунитета, фагоцитарной функции НГ, что клинически сопровождалось отсутствием различных осложнений послеоперационного периода, в том числе



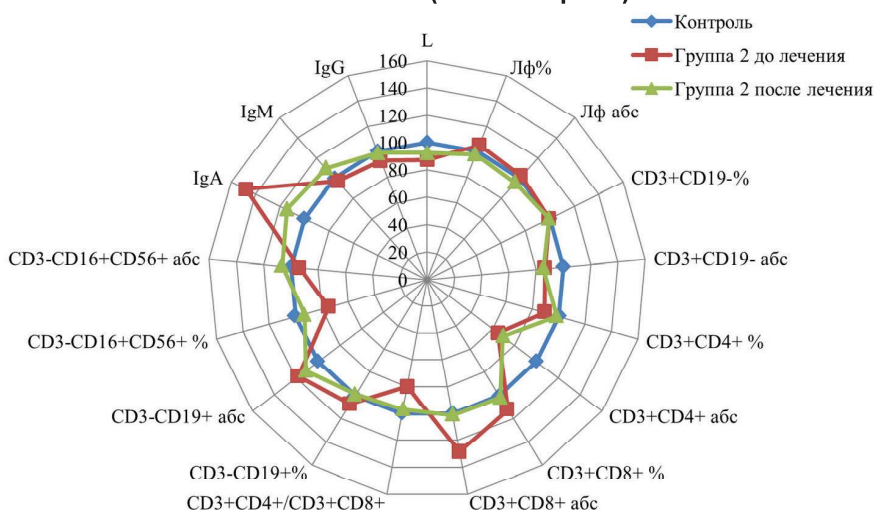
Рис. 2. Показатели фагоцитарной и микробицидной активности нейтрофильных гранулоцитов у детей 1-3 лет с врожденной расщелиной губы и неба на фоне комплексного лечения (процент от контроля)

сокращением респираторной заболеваемости.

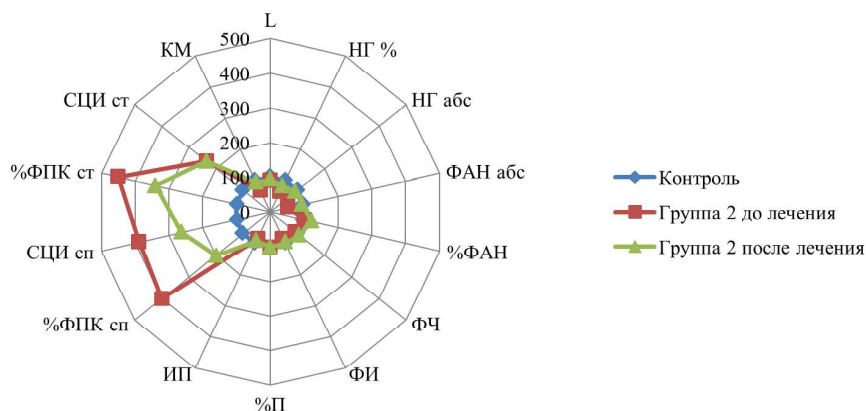
Во 2-й группе отмечались изменения в субпопуляционном составе лимфоцитов в виде увеличения абсолютного содержания  $CD3^+CD4^+$  лимфоцитов в пределах показателей соответствующей контрольной группы ( $p > 0,05$ ) и снижением цитотоксических  $CD3^+CD8^+$  лимфоцитов до показателей здоровых детей как в относительном (с 29,75% [28,2; 34,88] до 26,9% [25,1; 31,4] против 26,5% [25,5; 29,5] в контроле,  $p > 0,05$ ), так и абсолютном содержании (с  $0,86 \times 10^9$  [0,7;1,06] до  $0,68 \times 10^9$  [0,53; 0,9] против  $0,67 \times 10^9$  [0,57; 0,86] в контроле,  $p > 0,05$ ), что привело к восстановлению соотношения лимфоцитов с хелперной и цитотоксической активностью, о чем свидетельствует ИРИ (с 1,19 [0,96; 1,33] до 1,45 [1,22; 1,74] против 1,5 [1,16; 2,02] в контроле,  $p > 0,05$ ) (рис. 3). В данной группе детей, имеющих незначительное снижение до лечения относительного

содержания  $CD3^+CD16^+CD56^+$  лимфоцитов (ЕКК), исследуемые показатели достигли контрольных величин по окончании комплексного лечения (с 11,1% [8,5;16,03] до 13,9% [8,2;14,2] против 14,9% [8,8;16,35] в контроле,  $p > 0,05$ ). Со стороны гуморального иммунного ответа повышенный уровень сывороточного IgA снизился с 1,94 г/л [1,74; 2,14] до уровня здоровых детей – 1,5 г/л [1,2; 1,66] против 1,31 г/л [1,04; 1,57] в контроле, а уровни сывороточных IgM и IgG оставались неизмененными по отношению к контролю на фоне отсутствия количественных изменений  $CD3^+CD19^+$  лимфоцитов ( $p > 0,05$ ) (рис. 3). Данные изменения свидетельствуют о восстановлении адекватного ответа клеточного и гуморального иммунитета на вирусную и бактериальную нагрузку, и параллельно в клинике отмечается более гладкий послеоперационный период (сокращение частоты повторных осложненных и неосложненных ОРВИ, отсутствие

Рис. 3. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у детей 4-5 лет с врожденной расщелиной губы и неба на фоне комплексного лечения (% от контроля)



**Рис. 4. Показатели фагоцитарной и микробицидной активности нейтрофильных гранулоцитов у детей 4-5 лет с врожденной расщелиной губы и неба на фоне комплексного лечения (процент от контроля)**



воспалительного процесса в послеоперационной области).

Анализ количественных и функциональных характеристик НГ у детей 2-й группы показал, что в результате проведения комплексного этапного лечения с включением иммунотерапии произошло увеличение ранее сниженного абсолютного количества активно работающих НГ (ФАН абс.) с  $1,02 \times 10^9$  [0,91; 1,57] до показателей контрольной группы ( $1,75 \times 10^9$  [1,23; 1,89] после лечения против  $1,867 \times 10^9$  [1,45; 1,9] в контроле) с улучшением процессов захвата бактериального антигена, имеющих тенденцию к снижению до лечения ФЧ и ФИ ( $p_{1,2} > 0,05$ ). При этом киллинговая и переваривающая способности НГ были в пределах контрольных значений. В то же время микробицидная функция НГ характеризовалась снижением активности спонтанных NADPH-оксидаз, которая оставалась выше

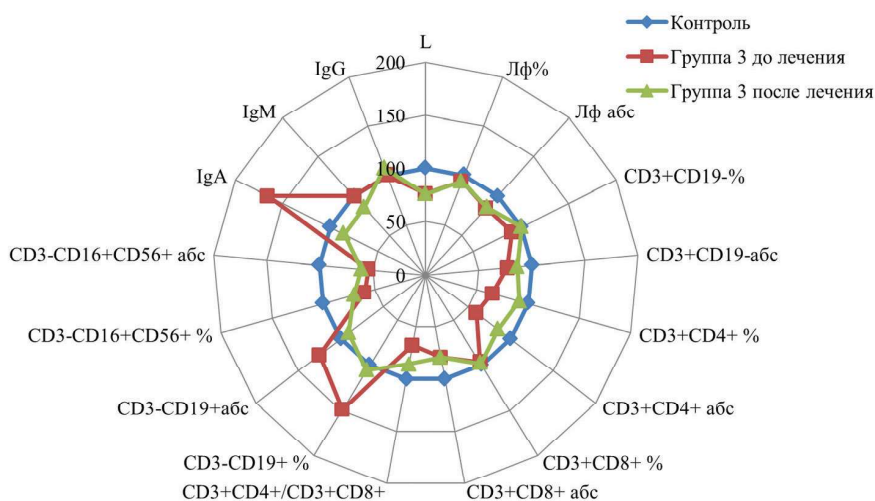
контроля после лечения (%ФПКсп. с 8 [4; 12] до 4 [4; 7,8] против 2 [1; 2,5] в контроле, СЦИсп с 0,31 [0,16; 0,41] до 0,21 [0,15; 0,21] против 0,08 [0,06; 0,09] в контроле), при этом отмечено восстановление резервных возможностей НГ в ответ на дополнительную антигенную нагрузку (КМ – 1,13 [1; 1,25] до лечения 1,57 [1,07; 3,3] после лечения против 1,67 [0,95; 2] в контроле) (рис. 4).

У 3-й группы детей отмечалось увеличение абсолютного количества лимфоцитов (с  $2,08 \times 10^9$  [1,97; 2,19] до  $2,1 \times 10^9$  [1,83; 2,41] против  $2,47 \times 10^9$  [2,38; 2,5] в контроле) и доли среди них общего количества  $CD3^+CD19$ -лимфоцитов как в процентном (с 68,7% [67,25; 70,15] до 76,1% [73,8; 78,9] против 75,7% [71,75; 78,18] в контроле), так и в абсолютном (с  $1,42 \times 10^9$  [1,38; 1,46] до  $1,6 \times 10^9$  [1,35; 1,9] против  $1,85 \times 10^9$  [1,75; 1,92] в контроле) значениях, за счет увеличения со-

держания  $CD3^+CD4^+$  лимфоцитов с 30,5% [29,7; 37,98] до 42,95% [37,3; 44,65] после лечения против 46,95% [41,31; 48,65] в контроле, при отсутствии достоверных изменений количества  $CD3^+CD8^+$  лимфоцитов по отношению к контролю. Интересно отметить, что у детей данной группы до лечения отмечалось примерно равное количественное соотношение Т-клеток с хелперной и цитотоксической функцией, что подтвердилось снижением ИРИ до 0,99 [0,84; 1,15] против 1,47 [1,39; 1,49] в контроле, а после лечения ИРИ увеличился до 1,26 [1,19; 1,31]. Имеется количественный дефицит ЕКК, выявленный как в относительных (в 1,5 раза), так и в абсолютных (в 1,85 раза) показателях у детей до лечения, а после комплекса мероприятий отмечается незначительное повышение  $CD16^+CD56^+$ -клеток (с 11,85% [9,08; 14,63];  $0,26 \times 10^9$  [0,19; 0,33] до 13,88% [9,88; 17,7];  $0,29 \times 10^9$  [0,18; 0,43], не достигающее контрольных значений 19,88% [17,12; 19,88];  $0,48 \times 10^9$  [0,3; 0,48] (рис. 5). У детей данной группы отмечается снижение изначально повышенного уровня  $CD3^+CD19^+$ -В-лимфоцитов до контрольных параметров детей данного возраста (с 17% [16,6; 17,4] до 12,1% [9,6; 13,2] против 11,42% [9,2; 12,68] в контроле). При этом количество сывороточного IgA снижается с 2,52 г/л [2,39; 2,65] до 1,3 г/л [1,19; 1,55] после лечения и достоверно не отличается от контроля 1,52 г/л [1,39; 2,65], а уровни IgM и IgG остаются неизменными по отношению к контролю, что свидетельствует о реставрации прежде всего антибактериального иммунитета (рис. 5).

Дети 3-й группы с установленным наиболее выраженными дефектами в системе НГ, по сравнению с детьми 1-й и 2-й групп исследования, за счет снижения абсолютного количества НГ, доли среди них активно фагоцитирующих НГ, что особенно показательно при оценке ФАН абс ( $0,87 \times 10^9$  [0,44; 1,3] против  $2,35 \times 10^9$  [2,17; 2,72] в контроле, угнетением переваривающей способности НГ ответили на проводимое комплексное лечение количественным приростом абсолютного количества НГ с  $2,11 \times 10^9$  [1,06; 3,17] до  $3,84 \times 10^9$  [3,34; 4,28] против  $4,3 \times 10^9$  [4,27; 4,64] в контроле, активно фагоцитирующих НГ (ФАН абс) с  $0,87 \times 10^9$  [0,44; 1,3] до  $2,11 \times 10^9$  [1,74; 2,44] против  $2,35 \times 10^9$  [2,17; 2,72] в контроле наряду с улучшением переваривания (%П с 40,55% [39,83; 48,08] до 60% [58; 66] про-

**Рис. 5. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у детей 6-12 лет с врожденной расщелиной губы и неба, % от контрольной группы**



тив 64,5% [62,6; 66,88] в контроле, ИП с 1,03 [0,74; 1,72] до 1,71 [1,52; 3] против 1,73 [1,54; 2] в контроле). После лечения выявлено восстановление резервных микробицидных NADPH-зависимых функций НГ, что проявилось в снижении %ФПК, СЦИ в спонтанном NBT-тесте, повышении изучаемых показателей в стимулированном NBT-тесте. Так, значительная активность спонтанных NADPH-оксидаз, отмечаемая до лечения, снизилась, но оставалась выше контроля как по %ФПК – с 4% [3;5] до 2% [2; 4] против 1% [1; 1,75] в контроле, так и по СЦИ – с 0,15 [0,13; 0,18] до 0,08 [0,02; 0,12] против 0,05 [0,04; 0,11] в контроле. Активность NADPH-оксидаз в стимулированном NBT-тесте приблизилась к контрольным значениям и резервные возможности НГ к мобилизации микробицидной активности сохранились: КМ-1,34 [1,26; 1,42] до лечения против 1,5 [1,28; 1,61] после лечения и 1,55 [1,34; 1,59] в контроле (рис. 6).

В 3-й группе детей использование комбинированной иммунотерапии (виферон-ликопид) при наиболее глубоком неэффективном ответе НГ на постоянную микробную нагрузку позволяет в полной мере восстановить как количественные дефекты НГ, так и их функциональную полноценность, восстановить параметры адаптивного иммунного ответа, что позволяет, прежде всего, избежать негативных клинических последствий на этапе восстановления после проведенного хирургического лечения.

## Выводы

1. Детальный анализ показателей иммунной системы при врожденной расщелине губы и неба у детей различных возрастных групп и находящихся на разных этапах реабилитации позволил выявить однонаправленные, но разной степени выраженности нарушения, проявляющиеся дисбалансом в Т-клеточном иммунитете, снижением ЕКК CD16+CD56+, повышением уровня сывороточного IgA, дефектом фагоцитарной функции НГ, напряженностью микробицидной активности НГ.
2. Выбранная тактика дифференцированного подхода к коррекции дисфункций иммунной системы в каждой группе детей позволяет достичь направленного позитивного модулирующего эффекта и сбалансированной работы всех звеньев иммунной системы.
3. Включение в комплексное лечение виферона и ликопида изоли-

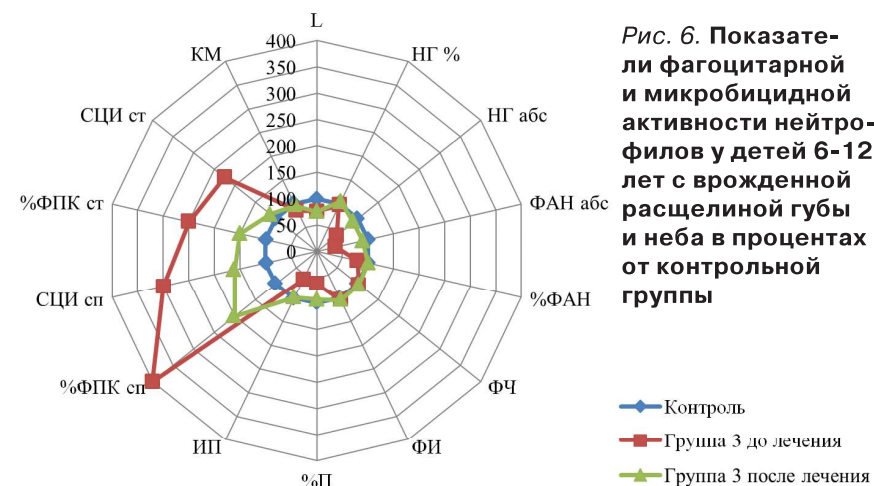


Рис. 6. Показатели фагоцитарной и микробицидной активности нейтрофилов у детей 6-12 лет с врожденной расщелиной губы и неба в процентах от контрольной группы

рованно или в комбинации обеспечивает усиление врожденного иммунитета, что способствует элиминации патогенов и снижает постоянную антигенную нагрузку, особенно на уровне слизистых оболочек, что косвенно отражает нормализация сывороточного IgA. В то же время происходит адекватное включение адаптивного иммунитета с восстановлением уровня Т-хелперов и снижением цитотоксических Т-лимфоцитов, что с одной стороны важно для процессов репарации и создания протективного противoinфекционного иммунитета, а с другой стороны снижается вероятность отторжения костных трансплантатов.

4. Однонаправленность изменений в иммунной системе наряду с наличием врожденной расщелины губы и неба, может носить как первичный (врожденный), так и вторичный (приобретенный) характер иммунных дефектов, которые требуют включения иммуноотропной терапии в комплексное лечение и дифференцированных подходов для оптимизации комплексной реабилитации.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Нестерова И. В., Малиновская В. В., Тараканов В. А., Ковалева С. В. Интерферон- и иммунотерапия в практике лечения часто и длительно болеющих детей и взрослых. — Capricorn Publishing Inc., 2004.
2. Захарова И. Н., Чебуркин А. В., Малиновская В. В. и др. Значение системы интерферонов в формировании иммунного ответа у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями // Вопросы практической педиатрии. 2009. №4 (6). С. 38-45.
3. Zaharova I. N., Cheburkin A. V., Malinovskaja V. V. i dr. Znachenie sistemy interferonov v formirovanii immunnogo otveta u detej s ostrymi

respiratornymi virusnymi infekcijami // Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2009. №4 (6). С. 38-45.

3. Караулов А. В., Кокушков Д. В. Иммуномодуляторы: классификация, принципы и практика применения при инфекции дыхательных путей у детей // Детские инфекции. 2007. №6 (4). С. 68-74.

Karaulov A. V., Kokushkov D. V. Immunomodulatory: klassifikacija, principy i praktika primeneniya pri infekcii dyhatel'nyh putej u detej // Detskie infekcii. 2007. №6 (4). С. 68-74.

4. Нестерова И. В., Кleshchenko E. И., Ковалева С. В. и др. Проблемы лечения вирусно-бактериальных инфекций у часто и длительно болеющих иммунокомпрометированных детей // Российский аллергологический журнал. 2011. №2. С. 86-93.

Nesterova I. V., Kleshchenko E. I., Kovaleva S. V. i dr. Problemy lechenija virusno-bakterial'nyh infekcij u chasto i dlitel'no bolejujshih immunokomprometirovannyh detej // Rossijskij allergologicheskij zhurnal. 2011. №2. С. 86-93.

5. Митропанова М. Н. Особенности функционирования иммунной системы у детей с врожденными расщелинами губы и неба на этапах хирургического лечения // Стоматология детского возраста и профилактика. 2017. Т. XVI. №2 (61). С. 79-83.

Mitropanova M. N. Osobennosti funkcionirovaniya immunnoj sistemy u detej s vrozhdennymi rasshhelinami guby i neba na etapah hirurgicheskogo lechenija // Stomatologija detskogo vozrasta i profilaktika. 2017. T. XVI. №2 (61). С. 79-83.

6. Нестерова И. В., Ковалева С. В., Кleshchenko E. И., Чудилова Г. А., Ломтатидзе Л. В., Шинкарева О. Н., Парфенов В. В., Кольцов В. Д. Оптимизация тактики интерферон- и иммунотерапии в реабилитации иммунокомпрометированных детей с повторными респираторными и герпетическими вирусными инфекциями // Педиатрия. 2014. Т. 93. №3. С. 66-72.

Nesterova I. V., Kovaleva S. V., Kleshchenko E. I., Chudilova G. A., Lomtadize L. V., Shinkareva O. N., Parfenov V. V., Kol'cov V. D. Optimizacija taktiki interferono- i immunoterapii v reabilitacii immunokomprometirovannyh detej s povtornymi respiratornymi i gerpeticheskimi virusnymi infekcijami // Pediatrija. 2014. T. 93. №3. С. 66-72.

7. Учайкин В. Ф. Информационное письмо. Усовершенствованный способ лечения острых респираторных вирусных инфекций, в том числе гриппа у детей, имеющих функциональные и морфофункциональные отклонения в состоянии здоровья (относящихся

к II-IV группам здоровья). Информационное письмо. – М., 2012.

Uchajkin V.F. Informacionnoe pis'mo. Usovershenstvovannyj sposob lechenija ostryh respiratornyh virusnyh infekcij, v tom chisle grippa u detej, imejushhih funkcional'nye i morfofunkcional'nye otklonenija v sostojanii zdorov'ja (otnosjashhihsja k II-IV grupпам zdorov'ja). Informacionnoe pis'mo. – М., 2012.

8. Феклисова Л. В., Галкина Л. А., Линькова Ю. Н. Возможности использования синтетических интерферонов в терапии вирусных инфекций у детей // Педиатрия. 2013. №92 (1). С. 105-109.

Feklisova L. V., Galkina L. A., Lin'kova Ju. N. Vozmozhnosti ispol'zovanija sinteticheskikh interferonov v terapii virusnyh infekcij u detej // Peditrija. 2013. №92 (1). S. 105-109.

9. Савенкова М. С., Афанасьева А. А., Абрамова Н. А. Иммуноterapia: лечение и профилактика вирусных инфекций у часто и длительно болеющих взрослых и детей // Аллергология и иммунология. 2012. №1 (1). С. 20-27.

Savenkova M. S., Afanas'eva A. A., Abramova N. A. Immunoterapija: lechenie i profilaktika virusnyh infekcij u chasto i dlitel'no bolejušhih

vzroslyh i detej // Allergologija i imunologija. 2012. №1 (1). S. 20-27.

10. Нестерова И. В., Ковалева С. В., Колесникова Н. В. и др. Эффективность программы интерфероно- и иммунотерапии у детей с ассоциированными повторными острыми вирусными респираторными, рецидивирующими герпесвирусными инфекциями и хроническими заболеваниями лор-органов // Российский аллергологический журнал. 2013. №2 (2). С. 213-216.

Nesterova I.V., Kovaleva S.V., Kolesnikova N.V. i dr. Effektivnost' programmy interferono- i immunoterapii u detej s associirovannymi povtornymi ostrymi virusnymi respiratornymi, recidivirujushimi herpesvirusnymi infekcijami i hronicheskimi zabolovanijami lor-organov // Rossijskij allergologicheskij zhurnal. 2013. №2 (2). S. 213-216.

11. Koenders M., Lubberts E., Oppers-Walgreen B e.a. Blocking of IL17 during reactivation of experimental arthritis prevents joint inflammation and bone erosion by decreasing RANK-Land IL-1 // Am. J. Pathol. 2005. Vol. 167. P. 141-149.

12. Marcus R., Feldman D., Nelson D. et al. Fundamentals of osteoporosis. 3rd ed., Vol. 1. — Elsevier, San Diego, 2008. — P. 1941.

13. Seibel M. J., Robins S. P., Bilezikian J. P. Dynamics of bone and cartilage metabolism. 2nd ed. — Elsevier, San Diego, 2006. — P. 919.

14. Nesterova I. V., Kovaleva S. V., Kolesnikova N. V., Kleshchenko E. I., Shinkareva O. N., Chudilova G. A., Lomtadize L. V., Kokova L. N. Optimization of interferon-and immunotherapy in immunocompromised children with associated viral infections // Allergy, asthma & immunophysiology: from basic science to clinical management. Medimond International Proceedings. 2013. P. 101-104.

15. Nesterova I., Kleshchenko E., Alekseeva O., Sepiashvili R. Y Interferons and viruses: defense and attack. Interferon and immunotherapy in counter-defense against recurrent and latent viral and viral-bacterial infections // Allergy, asthma & immunology: from genes to clinical application, Monduzzieditore Medimond International Proceedings. 2011. P. 237-242.

**Поступила 14.07.2017**

Координаты для связи с авторами:  
350063, г. Краснодар,  
ул. Митрофана Седина, д. 4

## ФОТОПРОТОКОЛ В СОВРЕМЕННОЙ СТОМАТОЛОГИИ

**НОВАЯ  
КНИГА**

ПОД РЕДАКЦИЕЙ  
И.Н. МАРТЬЯНОВА  
С.В. АПРЕСЯНА

В учебном пособии систематизированы, обобщены и подробно изложены основные понятия и термины в фотографии, представлены правила проведения портретной, внутриротовой и художественной съемки в стоматологии, рассмотрены аксессуары для проведения фотопротокола и оснащения фотостудии в условиях стоматологической клиники.  
Цена 500 рублей.

«Поли Медиа Пресс», 2017 год

тел.: (495) 781 2830, (499) 678 2161  
E-mail: [dostavka@stomgazeta.ru](mailto:dostavka@stomgazeta.ru)