

**SUMMARY**

**POLYMORPHISM OF ASP299GLY TOLL LIKE RECEPTORS TYPES 4 AND THE STATE OF ANTIENDOTOXIN IMMUNITY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND GASTROPATHY**

*Abramova K.V.*

Genetic polymorphism of Asp299gly Toll like receptors types 4 and the state of mucosal and systemic anti-endotoxin immunity in patients with rheumatoid arthritis

(RA) and NSAD gastropathy (GP) and ulcer disease were studied in this article. It was revealed that the patients with RA and NSAD-GP, ulcer disease have dysfunction of local and systemic antiendotoxin immunity. The percent of patients with homozygote variant of Asp299gly Toll like receptors types 4 is considerable higher in patients with RA and NSAD-GP, ulcer disease than in groups of comparison and is the condition of receptors hyperresponder reaction on endotoxin.

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ЛИКОПИД У ИМУНОНЕКОМПЕТЕНТНЫХ ДЕТЕЙ, В ТОМ ЧИСЛЕ С ПИДЗ И ВИДС/ВИДЗ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ, РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ**

*СИДЯЧЕНКО В.А, САМОЙЛЕНКО Л.И*

Областная детская клиническая больница  
Областной центр клинической иммунологии г. Одесса

С каждым годом из районов области и г. Одессы увеличивается количество детей, направленных на прием к иммунологу, имеющих хроническую рецидивирующую патологию. Как правило такие пациенты неоднократно и практически безрезультативно проходят курсовое лечение, включая в том числе множество всевозможных антибактериальных средств. Таким детям на базе обл.центра клинической иммунологии проводится комплексное обследование: общеклиническое, биохимическое, иммунологическое и в том числе обследование на TORch-комплекс инфекций .

За 2010-2011 год на базе областного центра клинической иммунологии г. Одессы было принято более 1,5 тыс. детей с приема детского иммунолога в возрасте от 1 года до 15 лет, имеющих частые простудные заболевания. Из них у 147 детей выявлена и подтверждена хроническая рецидивирующая патология .

86,2% – это дети с хроническими заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей. 11% – дети с хронической гнойной патологией кожи и слизистых (хронические, рецидивирующие фурункулезы, стрептодермии, гнойные конъюнктивиты, ангины) и 2,8% – дети с хронической нефропатологией (хронические рецидивирующие пиелонефриты, гломерулонефриты), которые по показаниям нуждались в иммунологическом дообследовании и назначении как иммунореабилитационной так и специфической терапии. Большинство детей 86,2% – дети с хронической и рецидивирующей бронхо-легочной и лор.патологией. Из них: 45,6%- дети, с хроническими заболеваниями легких : рецидивирующие, ежемесячно повторяющиеся бронхиты, том числе обструктив-

ные, рецидивирующие и хронические пневмонии, плевриты, у некоторых подтверждено непрерывно интермитирующее течение бронхиальной астмы, 31% - дети с хронической лор. патологией (рецидивирующий гайморит, этмоидит, тонзиллофарингит, хр. адено tonsиллит, рецидивирующие гнойные ангины, рецидивирующие н/глочные абсцессы, гнойные и катаральне отиты, эвстахеиты, отоантриты и др.), у 9,6% детей имелось сочетание хронической патологии бронхо-легочной системы и лор.органов.

По результатам иммунологического обследования у 63 чел (42,8%) из общего количества обследованных детей с хронической патологией была выявлена в той или иной степени иммунная патология: у 4,08 %(6) детей было выявлено и подтверждено первичное иммунодефицитное заболевание(ПИДЗ), в основном это дефициты антителообразования: селективный дефицит иммуноглобулина А, Д80.2 – 4 человека, синдром Джоба(гипер иммуноглобулин Е синдром) – 1 ребенок, после лечения ликолипидом и снижения уровня иммуноглобулина Е с 4.550 МЕ/мл до 1500, данный диагноз был снят . дефициты системы фагоцитоза – (доброкачественная семейная нейтропения ) – 1 ребенок. У 38,7% (57 чел) дети с вторичными иммунологическими нарушениями: (ВИДС/ВИДЗ), 12,2%(18 чел)- (Т-клеточный.количественный дефицит+НФНР-микробный фагоцитоз- количественные и функциональные нарушения), 19,1%(28 чел)-(НФНР-функциональные и количественные нарушения микробного фагоцитоза),

7,4% (11 чел) (Т-клеточный количественный дефицит), 0%-В-клеточный дефицит, 0%-дефицит системы комплемента.

У остальных детей – 57,2% из общего количества детей с хронической патологией имелись незначительные иммунологические нарушения в виде иммунного дисбаланса или иммунологической недостаточности 1 ст., нарушений местного иммунитета слизистых и незначительных количественных нарушений Т-звена иммунитета, количественных нарушений микробного фагоцитоза при сохранности функции фагоцитов. Методы: Субпопуляции Т-и В лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+) определялись методом моноклональных АТ (люм. микроскопия), содержание иммуноглобулинов сывороточных А, G, М определялись методом двумерной диффузии в агаровом геле по Манчини, фагоцитарная активность нейтрофилов определялась с использованием латекса и кислородзависимого метаболизма в НСТ-тесте, уровень s Ig A, а-ИНФ, Ig E - м.ИФА.

У 46,2 % (68 чел) детей хроническая рецидивирующая патология сочеталась с аллергонастроенностью: бронхиальная астма – 8,8%, аллергический ринит – 12,2%, атопический дерматит – 25,2%, из них 2-е детей (близнецовая пара) имели в анамнезе повторяющийся многократно ангионевротический отек и отек Квинке (предположительно дефицит C-1Q-компонента комплемента, проходят генетическое обследование). Пищевая или медикаментозная аллергонастроенность наблюдалась у 53,9% от общего количества детей с хронической патологией. Уровень общего иммуноглобулина Е был повышен и находился в пределах от 130 до 4550 МЕ/мл (при норме до 45, 120, 130 Ме/мл по возрасту) у 73,2% детей, иммуноглобулин Е зависимая форма аллергонастроенности 1-го типа – у 31,2% детей, у 42% иммуноглобулин Е независимая форма аллергонастроенности (подтверждена пищевая, бытовая аллергия, а также на цветение по результатам выработки специфического иммуноглобулина Е в аллергопанелях). После лечения и применения ликопида уровень общего иммуноглобулина Е оставался повышенным только у 46,6% детей.

При определении TORch- комплекса инфекций у большинства детей (86,6%) с частыми хроническими заболеваниями и в том числе у детей с нефропатологией этиопатогенетически чаще выявлялись хронические инфекции, у 35% детей в стадии реактивации. В 63% герпетическая инфекция + миксты других инфекций: VEB – 15% детей, CMV – 17,4% детей, HSV 1-го типа – у 6,4% детей, миксты (VEB+CMV+HSV 1-го типа) у 7,2% детей, миксты (ВЭВ+ЦМВ+Мycopl.pneumonia) у 3,2% детей, миксты (VEB+CMV+ HSV 6-го типа) у 8,8%, миксты (VEB+CMV+Тохорl g) – у 5% детей. У детей с рецидивирующей бронхолегочной патологией, в том числе у детей с бронхиаль-

ной астмой, рецидивирующими пневмониями, бронхитами, плевритами в 15% выявлялись также миксты (Chl.pneumonia+ Мycopl.pneumonia), у 8,6% детей выявлялась паразитарная инфекция (лямблии, токсокары, эхинококк и др.).

Учитывая тот факт, что большинство детей имели хроническую патологию верхних и нижних дыхательных путей в сочетании с аллергонастроенностью – 86.2 % на фоне смешанной хронической инфекции, детям сначала назначалась специфическая этиотропная терапия, а затем с учетом иммунологических нарушений и преимущественного поражения фагоцитарного звена иммунитета у большинства детей, в меньшей степени Т и В клеточного звеньев иммунитета, а также удобства формы применения препарата, возможности сочетать его с другими препаратами и в том числе с антибактериальными, ранний возраст применения (с периода новорожденности), отсутствие аллергических реакций, был выбран препарат ликопид.

Ликопид – это природный иммуномодулятор нового поколения, синтетик, основу которого составляет глюкозаминилмурамилпептидаза (ГМПД) специфический лиганд для NOD 2-рецепторов, обнаруживаемый в цитоплазме фагоцитов и представляет собой фрагмент клеточной стенки практически всех известных бактерий, является активатором врожденной и адаптивной систем иммунитета. Его действие основывается на возможности увеличения популяции зрелых CD3+лимфоцитов, переключении Т h-2 хелперов на Th -1, снижении продукции иммуноглобулина Е, ИЛ-4, нормализации уровня секреторного иммуноглобулина А, повышении альфа- и гамма интерферона и на этом фоне преимущественной активации фагоцитарного звена иммунитета с усилением хемотаксической активности нейтрофилов их адгезивной, поглотительной и переваривающей способности, восстановление кислородзависимого метаболизма в НСТ-тесте, что мы и увидели при контрольном обследовании после лечения. Ликопид (1 мг) назначался детям с 1 года до 15 лет в основном после этиотропной терапии по 1 мг (1таб) 1р/день, в течении 10 дней, рассасывать под язык, 1-м курсом у детей без микст инфекций, 2-3-я курсами через каждые 20-30 дней у детей с микст инфекцией, иногда период между курсами удлинялся в зависимости от результатов контрольного иммунологического обследования, которое производилось через 1 месяц после лечения. В среднем дети с хроническими заболеваниями лор. органов и бронхолегочной патологией проходили по 2 курса. Дети с нефропатологией и рецидивирующими гнойными заболеваниями кожи и глаз индивидуально проходили 2-3 курса ликопида. Клиническая эффективность и нормализация общего состояния наступала у всех детей по-

сле 1-го курса лечения ликолидом,прекращение рецидивов бронхолегочной патологии наступала после 2-го курса ликолида, после 1-го курса матери отмечали, что у детей появилась активность в движениях, дети прибавляли в массе

тела, уходили симптомы интоксикации. У детей до года и новорожденных ликолид назначался при наличии повторяющихся гнойных процессах (гнойные лифадениты) по 0,5 т 1р/день, 10 дней, под язык.

Таблица 1.

**Нормализация клинических проявлений, объективных данных и уменьшение количества рецидивов у детей на фоне приема ликолида**

N	Количество детей	Клинические проявления и	1-й курс ликолида	2-й курс ликолида	3-й курс ликолида
Рецидивирующие, хронические бронхиты, в том числе с БОС, бронхиальная астма, пневмонии, плевриты	45,6%	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Кашель (длительно)</li> <li>- субфебрилитет (длительно)</li> <li>- наличие бронхообструкции</li> <li>- наличие сухих и влажных хрипов в легких</li> <li>- лимфаденопатия (шейные, п/челюстные л/узлы)</li> <li>- гепатоспленомегалия (редко)</li> <li>- частые рецидивы бронхитов и obstructивных бронхитов,</li> <li>- непрерывно интермит. течение БА (обострения до 8 р/год)</li> <li>- частые рецидивы пневмоний, плевритов 3-4 р/год</li> <li>- при посеве мокроты (staf. aureus, streptococc, pneumococc)</li> <li>- наличие аллергонастроенности (КАР, АД др.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>+/-</li> <li>+/-</li> <li>+/-</li> <li>-</li> <li>+</li> <li>+/-</li> <li>1-2</li> <li>1-3</li> <li>1</li> <li>+/-</li> <li>+/-</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-</li> <li>-</li> <li>+/-</li> <li>-</li> <li>+/-</li> <li>-</li> <li>-</li> <li>-</li> <li>-</li> <li>-</li> <li>+/-</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-</li> <li>-</li> <li>-</li> <li>-</li> <li>-</li> <li>-</li> <li>-</li> <li>-</li> <li>-</li> <li>-</li> <li>-</li> </ul>
иммуноглобулина Е, ИЛ-4, нормализации уровня секреторного иммуноглобулина А, повышении альфа- и гамма интерферона Рецидивирующие, хронические гаймориты, гнойные ангины, тонзиллофарингиты, синуситы, гн. отиты, отоантриты, тубевстахеиты.	31%	<ul style="list-style-type: none"> <li>- субфебрилитет(длительно)</li> <li>- гипертрофия миндалин</li> <li>- наличие аденоидных вегетаций</li> <li>- частые тонзиллофарингиты</li> <li>- полилимфаденопатия - гепатоспленомегалия</li> <li>- наличие мезентериальных л/узлов</li> <li>- наличие ЖК нарушений</li> <li>- наличие энцефалических реакций или судорог</li> <li>- частые рецидивы гнойных ангин до 6-7 р/год и чаще</li> <li>- частые рецидивы гайморита 4-5 р/год</li> <li>- рецидивир. синуситы 2-3 р/год</li> <li>- рецидивир. отиты, тубевстахеиты</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-</li> <li>+/-</li> <li>+/-</li> <li>+/-</li> <li>+/-</li> <li>+/-</li> <li>+/-</li> <li>+</li> <li>+/-</li> <li>1-2</li> <li>+/-</li> <li>+/-</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-</li> <li>-</li> <li>+/-</li> <li>-</li> <li>-</li> <li>+/-</li> <li>+/-</li> <li>-</li> <li>-</li> <li>-</li> <li>-</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-</li> <li>-</li> <li>-</li> <li>-</li> <li>-</li> <li>-</li> <li>-</li> <li>-</li> <li>-</li> <li>-</li> <li>-</li> </ul>
Хронические заболевания кожи и глаз (фурункулезы, стафи-лострето дермии, гнойные конъюнктивиты, гнойные лимфадениты	11%	<ul style="list-style-type: none"> <li>- частые рецидивы фурункулеза до 4-5 р/год и чаще</li> <li>- гепатоспленомегалия(редко)</li> <li>- лимфаденопатия (редко)</li> <li>- рецидивы гнойного конъюнктивита более 7-8 р/год</li> <li>- частые рецидивы стафилострептодермии до 3-4 р/год</li> <li>- наличие аллергонастроенности</li> <li>- рецидивы гнойного лимфаденита</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1-2</li> <li>+/-</li> <li>+/-</li> <li>1-2</li> <li>1</li> <li>+/-</li> <li>+/-</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1</li> <li>-</li> <li>-</li> <li>+/-</li> <li>+/-</li> <li>-</li> <li>-</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>+/-</li> <li>-</li> <li>-</li> <li>-</li> <li>-</li> <li>-</li> <li>-</li> </ul>

Продолжение табл 1.

N	Количество детей	Клинические проявления и	1-й курс ликопида	2-й курс ликопида	3-й курс ликопида
Хронические рецидивирующие пиелонефриты, гломеруло-нефриты	2,8%	- лимфаденопатия	+/-	-	-
		- гипертрофия миндалин	+	+/-	-
		- наличие частых рецидивов тонзиллофарингита	+/-	-	-
		- частые рецидивы пиелонефрита более 3-4 р/год	1-2	1	+/-
		- частые рецидивы гломерулонефрита более 2-3 р/год	1-2	1	+/-
		- явления лейкоцитурии/эритроцитурии,	+	+/-	-
		- явления пиурии	+	+/-	-

У 80 детей с хронической патологией и иммунологическими нарушениями ( 54,4 %) также определялся уровень секреторного иммуноглобулина А (s Ig A) и а-интерферона (а-ИНФ) до и после применения ликопида.

Из таблицы 2. видно, что до лечения уровень s Ig A составлял норму лишь у 15% детей, у 25,5% детей - был повышен, как правило у детей с аллергонастроенностью на фоне длительного хронического воспаления слизистых бронхолегочного тракта и слизистых н/глотки, у 9,5%

детей уровень секреторного иммуноглобулина А был снижен и отсутствовал у 5% детей, в том числе у 2-х детей с селективным дефицитом иммуноглобулина А, что расценивалось как наличие нарушений местного иммунитета слизистых. После лечения уровень секреторного иммуноглобулина А восстановился до нормы у большего количества детей - 35% и лишь у 8 % детей секреторный иммуноглоб.А оставался повышен, у 9,3% - снижен, отсутствовал всего у 2,2 % человек.

Таблица 2.

**Уровень s Ig A у детей до и после применения препарата ликолипид**

(N 1,6-2,0 мг/л)	> 2,0 мг/л	< 1,6 мг/л	0	норма
До лечения	25,5%	9,5 %	5%	15%
После лечения	8%	9,3%	2,2%	35%

Таблица 3.

**Уровень а-ИНФ у детей до и после применения препарата ликолипид**

(N < 5 пг/мл)	0	> 5 пг/мл	норма
До лечения	35%	10	9,5
После лечения	20%	13,1	21,4

Уровень А-интерферона у большинства детей 35% до лечения был равен – 0 – отсутствовал, после лечения также составлял – 0, но у меньшего кол-ва детей – 20%, у 10% детей до лечения был высокий уровень а-интерферона, что скорее было связано с активной инфекцией, у остальных детей 9,5% уровень а-интерферона составил норму (от 1 – до 5 пг/мл), п/лечения уровень а-интерферона составил норму у большего количества детей 21,4% детей, повышенным уровень а-ИНФ оставался у 13,1%, что возможно связано с изменением Т-хелперного баланса в пользу активации Th-1-хелперов и

уменьшением аллергического воспаления, а также уровень А-ИНФ повышается при восстановлении фагоцитарной активности нейтрофилов, появлении зрелых активных клеток.

Выраженное клиническое улучшение получили 109 детей (74%), в том числе дети с ПИДЗ и ВИДС/ВИДЗ у большинства детей с ВИДС практически полностью восстановились иммунологические показатели до нормы, за исключением незначительных количественных нарушений Т-клеточного и фагоцитарного звена иммунитета. При этом клинически у детей прекращались рецидивы бронхитов, особенно обструктивных,

рецидивы гнойных ангин, тонзилофарингитов, обострений хронических адено tonsиллитов, практически у всех детей с БА, непрерывно интермитирующее течение после прохождения иммунореабилитационной терапии обострений в течении 2010-11 года не наблюдалось.

У детей с хроническими заболеваниями кожи и глаз (рецидивирующий фурункулез, пиодермии, стафилодермии, гнойные конъюнктивиты), где этиопатогенетически выявлялась стафило-стрептококковая и др. условно-патогенная природа, использовалось сочетание ликопада (1 мг) 1т/1 р/день, под язык, 10 дней, 2-3 курса (с повторным курсом ч/з 20 дней) совместно с назначением интестибактериофагов (секстафаг/стафилококковый фаг) или антибактериальных препаратов (азитромицин). Практически все дети после окончания 3-го курса лечения ликопадом с данной патологией рецидивов на протяжении 6 месяцев и 1 года не имели. Помимо ликопада у детей с микст инфекцией в лечении использовались антигистаминные препараты, энтеросорбенты, антибактериальные препараты (азитромицин/зитролекс, суммамед, фромилид и др.) противопаразитарные препараты, ферменты, индукторы интерфероногенеза и др.

**Пример 1:** Ребенок (П), 3 года, 12.10.10 направлена с жалобами на частые ОРВИ, ларинготрахеиты, риниты, рецидивирующие гнойные конъюнктивиты, тонзилофарингиты до 10 р/год и чаще с 2-х лет, 06.2010 г перенесла однократно затяжной гингивит, стоматит, в течении последующих 4-х недель получала лечение по поводу ониомикоза пальцев рук, страдает пищевой (цитрусовые, красное) бытовой и медикаментозной аллергонастроенностью с 6-и мес. возраста. В анамнезе перенесла ветряную оспу, краснуху, гнойных процессов кожи не было, однократно гнойная ангина. Наследственность не отягощена. При осмотре – наличие признаков грибкового поражения подногтевой фаланг 1-го и 2-го пальцев левой руки по типу ониомикоза, кожные покровы чистые, язык обложен белым налетом, периферические л/узлы з/шейные до 1,0 см единичные, плоские, п/челюстные до 1,5 см с обеих сторон, п/мышечных и паховых не определяется. Со стороны внутренних органов без видимой патологии, за исключением незначительной болезненности в околопупочной области, печень и селезенка в норме, в легких дыхание везикулярное, без хрипов, деятельность сердца ритмичная, тоны ясные. При обследовании: в ОАК лимфоцитоз более 60, моноцитоз, в б/х повышение тимоловой пробы, изменения в ОАМ 8-10 л, по Нечипоренко более 15.000 диагностирована ИМВП, иммунологически: содержание Т-лимфоцитов (CD3+-42%-1,200), CD4+(26%), CD8+(20%), CD19+(5%-

180%) у нижней границы нормы, умеренные функциональные и количественные нарушения микробного фагоцитоза, низкий показатель завершенности микробного фагоцитоза, обусловленный незрелостью фагоцитирующих клеток и низким содержанием лизосомальных ферментов в цитоплазме фагоцитов, содержание иммуноглобулинов общих: G – 11,8, и M – 1,08 в норме, уровень иммуноглобулина A – 0,0 – отсутствует (норма 0,4-1,4), уровень секреторного иммуноглобулина A – 0,6 (норма 1,6-2,0), а-интерферон – 0, гипериммунокомплексемия мелких и крупных ЦИК до 20 при норме до 10,0, уровень иммуноглобулина E повышен (130 МЕ/мл при норме до 45 МЕ/мл). С учетом перенесенного затяжного гингивита и стоматита на фоне ониомикоза и частых рецидивирующих тонзилофарингитов обследована на ТОРЧ-инфекции: выявлены АТ HSV 1|2 типа кл G (2.9 при норме до 0.1), АТ кл M к HSV 1|2 типа – не выявлено, в ПЦР(ДНК (в крови подтвержден HSV 1-го типа, АТ к VEB кл G (0,7 при норме до 0,1), АТ к ЦМВ клM – отриц. *Ребенок с Д/З Иммунодефицитное заболевание первичное (ПВДЗ):* селективный дефицит иммуноглобулина A (Д80.2). Инфекционно-аллергический с-м (частые ОРВИ, ларинготрахеиты, гнойные конъюнктивиты, ониомикоз пальцев рук, пищевая и медикаментозная аллергия, иммуноглоб. E зависимый вариант). Хроническая герпетическая (HSV 1-го типа, перенесенная ВЭБ) инфекция вне ст. реактивации был взят на «Д» наблюдение в ОЦКИ. Назначена иммунореабилитационная терапия (атоксил, кларитин, виферон, в/м циклоферон, полиоксидоний 3 мг в супп, местно: полиоксидоний 6мг+секстафаг 2 р/день в виде назальных орошений, затем по окончании через 2 недели проведен 1 курс ликопада (1 мг) 1т 1 р/день, рассасывать 10 дней под язык. При повторном приеме спустя 1 год, 19.10.11 после назначенной терапии (других препаратов не использовалось) простудными заболеваниями ОРВИ, ларинготрахеиты не наблюдалось, однократно наблюдалась гнойная ангина, явлений гингивита, стоматита, гнойных конъюнктивитов не было, проявления атопического дерматита (АД) однократно, на фоне погрешностей в диете, явлений ониомикоза подногтевых фаланг пальцев рук не выявлено. При осмотре зев не гиперемирован, периферические л/узлы до 1,0 см единичные справа, п/челюстные до 0,8-1,0 см, с обеих сторон, со стороны внутренних органов без видимой патологии. В ОАК: гемм: 121, эр-4,1, ЦП-0,8, СОЭ-17, л-9,8, э-1, п-10, с-48, лим-30, м-10, п-1, иммунологически: уровень Т (CD3+) - 52% (1528,8) и В (CD19+) - 14% (411,6) – лимфоцитов и показатели микробного фагоцитоза практически восстановились до нормы, кроме незначительных



нарушений переваривающей способности нейтрофилов, уровень секреторного иммуноглобулина А – 0,9 (1,6-2,0), уровень общего иммуноглобулина А – 0,0, А-интерферон – 0, АТ к гельминтам и лямблиям не выявлено, уровень иммуноглобулина Е (70 МЕ/мл при норме до 45 МЕ/мл) АТ к герпесу 1/2 типа кл G( 3,1 при норме до 0,1), АТ кл М к герпесу 1/2 типа не выявлено, в ПЦР (кровь/слюна) также – отрицательно, при отсутствии клиники герпетической инфекции. При осмотре отоларингологом, гастроэнтерологом, аллергологом сопутствующей патологии не выявлено. С учетом данных изменений был назначен повторный курс ликопида (1 мг) в той же дозе. **Пример 2:** Ребенок (Г), 5 лет, направлен педиатром с целью проведения ребенку дальнейшей вакцинации с учетом отягощенного анамнеза, с жалобами на частые рецидивы о. бронхитов в том числе обструктивных, рецидивы гнойных отитов с частотой до 1 р/месяц и чаще с 8-месячного возраста. В анамнезе с 4-х месячного возраста ферментопатия, состоит на ДУ у генетика с д/з ихтиоз, до года и на момент приема частые обострения атопического дерматита, пищевая аллергия (сладкое, красное, цитрусовые). Привит только БЦЖ в род. доме, п/вакцинальных реакций и осложнений не отмечалось. Из семейного анамнеза у матери – ихтиоз, у отца и деда – псориаз. При осмотре: кожа с наличием чашуйчатых высыпаний с участками массивных высыпаний с мокнущими и особенно в подколенных и локтевых областях, зев не гиперемирован, миндалины 2-3 ст, без налетов, язык обложен налетом, периферические л/узлы: з/шейные до 1,0 см единичные с обеих сторон. п/шейные единичными группами до 0,8 см с обеих сторон, плотноватые, эластичные, п/челюстные до 1,0-1,5 см с обеих сторон, плотные, эластичные, б/болезненные, н/ключичных, п/мышечных и паховых л/узлов не определяется. В легких дыхание везикулярное, без хрипов, деятельность сердца ритмичная, тоны ясные, звучные, печень +0,5 см из под. ребра, селезенка не определяется. При иммунологическом обследовании: в ОАК гем: 122, эр-4,5, ЦП-0,8, л-6,7, п-3, с-44, лим-43, м-10, эоз-0, СОЭ-9 мм/час, тр-348, в иммунограмме: Т (CD3+)-39%, абсолютное кол-во - 1123, CD4+15%, CD8+-30%, CD16+28%, В-лим (CD19+)5%, абсол-144,05, при определении микробного фагоцитоза (латекс) нарушение поглотительной и переваривающей способности нейтрофилов и особенно в присутствии аутосыворотки, ПЗФ-0,8 б/с. ПЗФ-0,92 с /с. Опсонический индекс – низкий – 0,8, низкая активность фагоцитирующих клеток в НСТ тесте, нарушение КЗМ (сп-7, ст-12), ФР – низкий, содержание иммуноглобулинов общих и в том числе иммуноглобулина Е (10 Ме/мл при норме до 70) Цик в норме, уровень

А-ИНФ-0, уровень секреторного иммуноглоб. А-1,5 мг/л (при норме 1,6-2,0), выявлены АТ к лямблиям (А+М+G) – 2,9 при норме до 0,3, АТ к ЦМВ кл G (4,4 при норме до 0,2), АТ кл М к ЦМВ не выявлено, в ПЦР ЦМВ в слюне и крови не выявлен. АТ к микоплазме пневмоние кл G и хламидии пневмоние кл G не выявлено. По данным аллергопанелей выявлена повышенная аллергосенсибилизация к пищевым алергенам (свинина, говядина, персик, шерсть дом. животных, миксты сорных трав).

Д/з иммунологический: ВИДС (вторичное иммунодефицитное состояние), п/острое, п/инфекционного (ЦМВ, лямблиоз) генеза. Комбинированный дефицит (Т+НФНР) умеренно выраженный. Инфекционно-аллергический синдром (рецидивирующий бронхит, в том числе обструктивный, АД, пищевая аллергия, ихтиоз, иммуноглоб. Е независимый вариант) ИН1-2ст. ФН 1ст. Назначена специфическая терапия по поводу лямблиоза, энтеросорбенты, антигистаминные препараты и 1-й курс ликопида, в контроле после лечения ч/з 3 месяца рецидивов обструктивного бронхита не отмечалось, однократно ОРВИ.

При осмотре п\лечения: кожа с наличием чашуйчатых высыпаний но без участков покраснения и мацераций, единичные затухающие высыпания подколенных и локтевых областях, зев не гиперемирован, миндалины 2ст, без налетов, язык влажный, периферические л/узлы: з/шейные, п/шейные единичными группами до 0,8 см с обеих сторон, плотноватые, эластичные, п/челюстные до 1,0 см с обеих сторон, плотные, эластичные, б/болезненные, н/ключичных, п/мышечных и паховых л/узлов не определяется. В легких дыхание везикулярное, без хрипов, деятельность сердца ритмичная, тоны ясные, звучные, печень у края ребра, селезенка не определяется.

При контрольном иммунологическом обследовании: CD3+(45%,1900,8), CD4+(30%800,5), CD8+( 26% , 705 , 6 ) , CD16+( 12% , 506 , 8 ) , CD19+(12%,506,8) в норме по возрасту, ЦИК на 280 нк-9,4 при норме до 10 у.е, на 315 нк-8,2 при норме до 6 у.е.

Показатели микробного фагоцитоза практически восстановились до нормы после лечения: ПЗФб/с-1,14, ПЗФ с/с -1,19, ОИ-1,20, содержание иммуноглобулинов общих А-1,1, G-12,5, М-0,9, уровень иммуноглобулина Е 12 МЕ/мл при норме до 70), после 1-го курса ликопида уровень s Ig А-1,0 при норме до 1,6-2,0 мг/л, и а-ИНФ-0, в связи с тем, что ребенок повторно перенес гнойную ангину был вновь назначен курс ликопида (1 мг) 1 т 1 р/день, 10 дней, рассасывать, при обследовании в контроле спустя 4 месяца после лечения уровень s Ig А-повысился до 1,5 при норме до 1,6-2,0, А-ИНФ-3,5 пг/мл,

по истечении последующих нескольких месяцев и по настоящее время ребенок не болел. Успешно начата вакцинация по индивидуальному графику на антигистаминной терапии с учетом анамнеза.

### ВЫВОДЫ

Применение ликопида в клинической практике уже через месяц позволило получить у большинства детей с хронической, рецидивирующей патологией достаточно быстрый, должный клинический и иммунологический эффект на достаточно длительный период. Поскольку дети имели разнообразную клинику, в том числе в сочетании с аллергонастроенностью и TORch-инфекциями, назначение ликопида основано на переключении Th-2 хелперного звена на Th-1, снижении продукции иммуноглобулина E, повышении секреторного иммуноглобулина A, A-ИНФ, повышении фагоцитарной активности нейтрофилов в сочетании с лечением TORch-инфекций у большинства позволило нормализовать иммунологические нарушения, и уменьшить число рецидивов хронических заболеваний, а также приступить к вакцинации, что и было показано в конкретных клинических случаях.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Козлов И.Г, Андропова Т.М. «Лекарственные воздействия через рецепторы врожденного иммунитета. В кн. Сборник. Современные представления о молекулярном механизме действия глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП) М: 2006, Стр. 27-28
2. Караулов А.В. Клиническая иммунология. – М, 1999 г, стр 75-95.
3. Иванов В.Т, Хаитов Р.М, Андропова Т.М. др. «Ликопид (глюкозаминилмурамилдипептид) - новый отечественный высокоэффективный иммуномодулятор для лечения и профилактики заболеваний, связанных с вторичной иммунологической недостаточностью». Иммунология, 2, 1996, стр. 4-6.
4. Йегер Л. «Клиническая иммунология и алергология», том 2/ Под редакцией Р.В. Петрова, М.: 1990 г, стр. 48-96.
5. Колесникова С.В, Кулагина М.Г, Никулин Л.А др. «Иммунотерапия ликопидом нарушений фагоцитарной и микробицидной функции нейтрофилов». Иммунология / 2009, стр. 90-102.

## СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ГНІЙНОГО ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО УСКЛАДНЕННЯ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ

СТАСЕНКО А.А., ЧОРНИЙ В.В., ГАЛОЧКА І.П., БЄЛЯЄВ В.В.

Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова АМНУ

На сьогодні інфекція є однією з найбільш частих причин захворюваності і смертності в хірургії. Прогнозування гнійного післяопераційного ускладнення гострого панкреатиту (ГП) відноситься до надзвичайно важливої проблеми при хірургічному лікуванні хворих ГП. В останні роки формується уявлення про першорядну роль системи цитокінів вродженого та набутого імунітету в захисті організму від інфекції. Численні факти вказують на наявність тісного взаємозв'язку між рівнем продукції цих цитокінів і клінічними характеристиками інфекційного процесу. Визначення рівня цитокінів в крові або біологічних середовищах може дати практично цінну інформацію для діагностики або прогнозу перебігу інфекції, а також моніторингу ефекту терапії [1].

Трансформуючий фактор росту-β (ТФР-β) – багатофункціональний цитокін, який діє не лише

безпосередньо на Т-лімфоцити, але й побічно регулює функції антигенпредставляючих клітин. У ранніх вивченнях продемонстрована здебільшого пригнічуюча функція ТФР-β; пізніше було визнано ТФР-β чинником антиапоптозного виживання для Т-лімфоцитів. Показано результат ефекту ТФР-β на Т-лімфоцитах, що залежить від їх стадії диференціювання і від цитокіну. ТФР-β не може бути класифікований як класичний Th1 або Th2 цитокін, його відносять до Th3-типу, він має важливу регулюючу роль впродовж імунної відповіді [2].

Під час проявів системного запалення, таких як сепсис і септичний шок, ТФР-β відіграє ключову регуляторну роль в обмеженні запальної відповіді [3].

Відомий спосіб прогнозування гнійного післяопераційного ускладнення при хірургічному лікуванні ГП, який включає аналіз крові, визна-