

М.Н. Митропанова,
к.м.н., доцент, зав. кафедрой детской
стоматологии, ортодонтии и челюстно-
лицевой хирургии

КубГМУ

Программа комплексной иммунотерапии у детей с врожденными расщелинами губы и неба на этапах хирургического лечения

Резюме. Лечение и реабилитация детей с врожденными расщелинами губы и неба, страдающих частыми повторными острыми вирусными и бактериальными инфекциями респираторного тракта и ЛОР-органов, являются сложнейшей задачей и не теряют 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

Summary. 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

Врожденная расщелина верхней губы, альвеолярного отростка, мягкого неба и твердого неба (ВРГН) — это тяжелые пороки развития зубочелюстной системы, характеризующиеся выраженными структурными и функциональными нарушениями. Возможно, нет другого вида врожденных деформаций, настолько изменяющих форму лица и приводящих к столь значительным анатомическим и функциональным нарушениям.

Чаще всего расщелины губы и неба являются полигенным мультифакторным заболеванием, которое может встречаться в виде изолированного порока развития и быть одним из симптомов врожденных синдромов [12, 17, 19]. Такие факторы, как вирусная инфекция, тератогены (стероиды, антиконвульсанты), заболевания матери в первый триместр беременности могут вызвать врожденные расщелины лица [20, 21]. Частота появления расщелин неба с расщелиной губы или без расщелины губы составляет 1:500—1:1000 живых рожденных детей [1]. В числе общих врожденных аномалий расщелины лица занимают второе место после такой патологии, как косолапость. Проблема лечения и реабилитации детей с врожденными расщелинами губы и неба, страдающих частыми 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, находившихся под нашим динамическим наблюдением, показал, что

на протяжении двух и более лет дети переносили в год 8 и более эпизодов осложненных и неосложненных ОРВИ с продолжительностью острого периода от 4 до 14 и более дней, что является клиническим индикатором иммунокомпromетированности [14, 18], а послеоперационный период характеризуется высокой степенью готовности к осложнениям.

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. Наиболее широко в комплексе иммунореабилитационных мероприятий для детей с вирусными респираторными и герпетическими инфекциями используется рекомбинантный интерферон- α , что обусловлено универсальным противовирусным, антибактериальным и иммуномодулирующим характером его действия [2, 3, 8, 11]. Следует отметить, что в случае развития повторных ОРВИ с успехом используется глюкозаминилмурамилдипептид (ликопид) — бактериальный иммуномодулятор, в состав которого входит полусинтетический аналог минимально биологически активного фрагмента клеточной стенки бактерий. В целом иммуномодуляторы бактериального происхождения имеют мультинаправленный механизм действия, который обусловлен стимуляцией фагоцитов, естественных киллерных клеток (ЕКК) и повышением продукции интерферона, что позволяет назначать их 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 [1, 5, 7, 13, 15].

Цель исследования: оценить эффективность разработанных программ иммунотерапии, включенных в комплекс реабилитационных мероприятий, у иммунокомпromетированных детей с врожденными расщелинами губы и неба, на разных этапах хирургического лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

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 Краснодара. Дети были поделены на 3 клинические группы, отличающиеся этапом хирургической реабилитации и возрастом пациентов:

I группа — 30 детей в возрасте от 1 года до 3 лет после хейлопластики, до и после велоластики и/или уранопластики;

II группа — 30 детей в возрасте 4–6 лет с непроведенным своевременно хирургическим лечением — после хейлопластики, велоластики, на этапах уранопластики;

III группа — 20 детей в возрасте 6–12 лет на этапах своевременно хирургического лечения (коррекция губы после хейлопластики, уранопластика), а также после повторной уранопластики, закрытия остаточного дефекта твердого неба, аутоостеопластики, до поздней аутоостеопластики.

Группы контроля составили условно здоровые дети соответствующих возрастных диапазонов, по 20 человек в каждой.

Тестировали состояние Т-клеточного (CD3+CD19-, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD4+/CD8+), В-клеточного (CD3-CD19+), гуморального (сывороточные IgA, IgG, IgM) звеньев и ЕКК (CD3-CD16+CD56+) по сравнению с группой контроля.

Исследование фагоцитарной функции нейтрофильных гранулоцитов (НГ) проводили в соответствии с методическими рекомендациями [Нестерова И.В. и др., 1992]. Тестировали содержание относительного и абсолютного количества активно фагоцитирующих нейтрофилов (ФАН); 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 (%П) и 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 *S. aureus*, штамм 209) определялся средний цитохимический индекс (СЦИ).

Резервные возможности НГ к мобилизации оксидантных систем определялись коэффициентом мобилизации (КМ), который вычисляется из соотношения доли формазан-позитивных клеток (%ФПК) в стимулированном тесте (NBT_{ст}) к %ФПК в спонтанном тесте (NBT_{сп}):

$$КМ = \frac{\%ФПК(NBT_{ст})}{\%ФПК(NBT_{сп})}$$

Статистическую обработку полученных результатов проводили на компьютере с применением непараметрических тестов Вилкоксона и Манна—Уитни. Результаты представляли в виде медианы и верхнего и нижнего квартилей. Достоверность различия определяли при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

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) дают возможность 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 [6, 9].

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 I группе был использован локально рекомбинантный интерферон- $\alpha 2\beta$ в сочетании с антиоксидантом (α -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 вторых послеоперационных суток;

Таблица 1. Состояние иммунитета у детей I группы до и после иммунотерапии (Ме/Q1; Q3)

Показатель	Контроль		До лечения		После лечения	
	%	абс.	%	абс.	%	абс.
L		5,80 5,39; 5,96		7,00 6,35; 8,10		6,00 5,00; 7,75
Лимфоциты	50,0 43,25; 60,5	2,90 2,50; 3,21	58,0 54,5; 65,0	4,16 3,81; 4,50	51,0 48,2; 59,0	3,06 2,41; 4,57
CD3+ CD19-	70,5 61,0; 72,9	1,87 1,70; 2,13	66,2 64,9; 70,2	2,87 2,40; 3,11	69,0 65,0; 72,6	2,11 1,57; 3,32
CD3+CD4+	41,0 40,0; 42,7	1,12 0,94; 1,41	43,6 41,9; 47,7	91,0 1,58; 2,14	41 39,5; 42,3	1,25 0,95; 1,93
CD3+CD8+	27,9 25,93; 30,60	0,73 0,61; 0,80	22,70 20,75; 28,30	1,00 0,80; 1,09	23,2 20,5; 27,3	0,71 0,49; 1,25
CD3+CD4+/ CD3+CD8+	1,47 1,35; 1,73		1,89 1,50; 2,36		1,77 1,55; 1,93	
CD3- CD19+	17,20 14,23; 19,88	0,46 0,33; 0,68	24,70 23,45; 25,15	1,06 0,91; 1,15	23,70 20,45; 26,15	0,73 0,49; 1,20
CD3- CD16+CD56+	10,30 8,98; 15,58	0,30 0,20; 0,43	4,75 3,73; 6,53	0,19 0,17; 0,28	6,75 3,97; 8,93	0,21 0,10; 0,41
IgA	1,32 1,11; 1,68		1,83 1,44; 1,84		1,33 1,10; 1,80	
IgM	1,32 1,21; 1,41		1,06 0,91; 1,30		1,16 0,91; 1,30	
IgG	12,12 11,01; 13,89		10,43 10,35; 10,77		10,27 10,00; 10,77	
НГ	40 32; 42	2,43 1,86; 2,48	28 27; 33	1,96 1,74; 2,67	35 30; 38	2,10 1,50; 2,95
ФАН	58 54; 68	1,44 1,08; 1,58	42 40; 48	0,90 0,84; 0,96	54 53; 58	1,13 0,80; 1,71
ФЧ	5,0 4,2; 5,6		4,2 3,9; 4,4		4,6 4,2; 4,9	
ФИ	2,5 1,9; 3,8		1,8 1,7; 2,0		2,4 1,7; 2,5	
%П	55,2 53,5; 57,6		51,6 51,1; 55,1		52,6 52,1; 55,1	
ИП	1,7 1,3; 2,3		1,1 1,0; 1,2		1,3 1,3; 1,4	
NBT-тест	%ФПК	СЦИ	%ФПК	СЦИ	%ФПК	СЦИ
Спонтанный	2 1; 3	0,09 0,05; 0,12	11 8; 13	0,32 0,25; 0,4	5 4,3; 7	0,24 0,14; 0,24
Стимулиро- ванный	5 4; 7	0,15 0,07; 0,24	11 8; 15	0,4 0,28; 0,5	6 4; 6	0,37 0,29; 0,4
КМ		2,5 1,5; 3,5		0,88 0,88; 1,33		1,54 1,67; 2,07

1 месяца виферон-геля 3–4 раза в день на слизистые ротовой полости и носа, начиная со вторых послеоперационных суток, в сочетании с ликопидом 1 мг/сут в течение 10 дней через 20 дней после хирургического лечения.

Общая продолжительность курса иммунотропной терапии до и после хирургического лечения составила 1 месяц и 10 дней.

После проведенного комплексного лечения с включением иммунотропной 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 I группы отмечена нормализация ранее повышенного общего количества лейкоцитов и абсолютного количества зрелых Т-лимфоцитов (CD3+CD19-). Среди субпопуляций Т-лимфоцитов уменьшилось до уровня контроля абсолютное содержание CD3+CD4+-лимфоцитов, что сгладило дисбаланс между клетками с хелперной и цитотоксической активностью. При имеющемся существенном дефиците относительного (в 2,2 раза) и абсолютного (в 1,6 раза) количества CD3-CD16+CD56+ – ЕКК, отвечающих за цитотоксические клеточные реакции, выявлена лишь тенденция к повышению их количества, однако восстановления этих клеток до показателей здоровых детей не произошло. Снизилось абсолютное количество CD3-CD19+-В-лимфоцитов и при этом изменения в гуморальном иммунитете связаны со снижением уровня сывороточного IgA и восстановлении сниженных уровней сывороточных IgM и IgG (табл. 1).

- во II группе проводилось лечение глюкозаминилмурамилдипептидом (ликопид) 1 мг в сутки в течение 10 дней до хирургического лечения и повторный 10-дневный курс через 20 дней после хирургического лечения;
- в III группе проведена комбинированная иммунотерапия с использованием до хирургического лечения виферон-геля – смазывание слизистой ротовой полости и носа 3–4 раза в день и ликопида 1 мг в сутки в течение 10 дней, далее после хирургического лечения локальное применение в течение

В результате проведенной терапии увеличилось до контрольных значений как относительное и абсолютное количество циркулирующих НГ, так и содержание активно фагоцитирующих НГ. При этом и показатели поглощающей способности НГ (ФЧ, ФИ), и показатели, характеризующие переваривающую способность НГ, не изменялись по отношению к таким же показателям детей I группы до лечения и относительно здоровых детей. Выявленная до лечения напряженность NADPH-оксидазной микробицидной

активности НГ в спонтанном NBT-тесте до лечения несколько снизилась после лечения, но оставалась выше показателей здоровых детей и при дополнительной антигенной нагрузке сохранялся адекватный ответ NADPH-оксидаз, что отразилось в тенденции к нормализации КМ (рис. 1).

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 I группы прежде всего со стороны Т-клеточного и гуморального иммунитета, фагоцитарной функции НГ, что клинически сопровождалось отсутствием различных осложнений послеоперационного периода, в том числе сокращением респираторной заболеваемости.

Во II группе отмечались изменения в субпопуляционном составе лимфоцитов в виде увеличения абсолютного содержания CD3+CD4+-лимфоцитов в пределах показателей соответствующей контрольной группы и снижением цитотоксических CD3+CD8+-лимфоцитов до показателей здоровых детей как в относительном, так и абсолютном содержании, что привело к восстановлению соотношения лимфоцитов с хелперной и цитотоксической активностью, о чем свидетельствует ИРИ. В данной группе детей, имеющих незначительное снижение до лечения относительного содержания ЕКК, исследуемые показатели достигли контрольных величин по окончании комплексного лечения. Со стороны гуморального иммунного ответа повышенный уровень сывороточного IgA снизился до уровня здоровых детей, а уровни сывороточных IgM и IgG оставались неизменными по отношению к контролю на фоне отсутствия количественных изменений CD3-CD19+-лимфоцитов (табл. 2).

Данные изменения свидетельствуют о восстановлении адекватного ответа клеточного и гуморального иммунитета на вирусную и бактериальную нагрузку и параллельно в клинике отмечается более гладкий

Таблица 2. Состояние иммунитета у детей II группы до и после иммунотерапии (Ме/Q1; Q3)

Показатель	Контроль		До лечения		После лечения	
	%	абс.	%	абс.	%	абс.
L		6,5 5,3; 7,05		5,65 5,31; 7,45		6 5,7; 7
Лимфоциты	39 38,5; 40,55	2,53 2,38; 2,83	45 41,5; 52,25	2,69 1,96; 3,59	42 38,5; 44,5	2,52 2,19; 3,12
CD3+ CD19-	68,7 68,55; 74,85	2,03 1,63; 2,58	68,35 64,08; 72,1	1,76 1,37; 2,59	68,5 66,8; 72,85	1,73 1,47; 2,27
CD3+CD4+	39,7 34,6; 47,65	1,43 0,77; 1,63	35,3 34,58; 36,4	0,93 0,69; 1,5	39,1 35,1; 46,4	0,99 0,77; 1,45
CD3+CD8+	26,5 25,55; 29,5	0,67 0,57; 0,86	29,75 28,2; 34,88	0,86 0,7; 1,06	26,9 25,1; 31,4	0,68 0,53; 0,90
CD3+CD4+/ CD3+CD8+	1,5 1,16; 2,02		1,19 0,96; 1,33		1,45 1,22; 1,74	
CD3- CD19+	17,4 11,25; 22,25	0,39 0,34; 0,49	18,6 14,55; 22,55	0,46 0,38; 0,55	17,2 12,1; 22,8	0,43 0,27; 0,71
CD3- CD16+CD56+	14,9 8,8; 16,35	0,33 0,22; 0,41	11,1 8,5; 16,03	0,31 0,24; 0,42	13,9 14,2; 14,35	0,35 0,31; 0,45
IgA	1,31 1,04; 1,57		1,94 1,74; 2,14		1,5 1,2; 1,66	
IgM	1,04 1,01; 1,12		1,01 0,82; 1,57		1,14 0,99; 1,24	
IgG	13,06 11,92; 13,55		12,12 11,5; 14,61		12,9 11,6; 13,3	
НГ	64,5 54; 70,5	3,38 3,11; 4,03	42 40; 51	2,28 2,1; 3,34	53 48; 55	3,18 2,74; 3,85
ФАН	45 44; 48,5	1,86 1,45; 1,9	46 42; 49	1,02 0,91; 1,57	55 45; 49	1,75 1,23; 1,89
ФЧ	3,95 3,5; 5,25		3,6 3,3; 3,9		4,2 3,8; 4,9	
ФИ	1,85 1,45; 2,4		1,6 1,4; 1,8		1,8 1,67; 1,89	
%П	58,8 56,8; 65,05		59,4 55; 60		59 53,5; 61	
ИП	1,75 1,25; 2,35		1,5 1,4; 1,5		1,6 1,3; 1,67	
NBT-тест	%ФПК	СЦИ	%ФПК	СЦИ	%ФПК	СЦИ
Спонтанный	2 1; 2,5	0,08 0,06; 0,09	8 4; 12	0,31 0,16; 0,41	4 4; 7,8	0,21 0,15; 0,25
Стимулированный	2 1,5; 6	0,14 0,08; 0,22	9 7; 13	0,33 0,24; 0,44	6,8 6,3; 10	0,33 0,1; 0,39
КМ		1,67 0,95; 2		1,13 1; 2,25		1,57 1,07; 3,3

послеоперационный период (сокращение частоты повторных осложненных и неосложненных ОРВИ, отсутствие воспалительного процесса в послеоперационной области).

Анализ количественных и функциональных характеристик НГ у детей II группы показал, что в результате проведения комплексного этапного лечения с включением иммунотерапии произошло увеличение ранее сниженного абсолютного количества активно работающих НГ (ФАН_{абс}) до показателей контрольной группы после лечения с достоверным улучшением процессов захвата бактериального антигена, имеющих тенденцию

Таблица 3. Состояние иммунитета у детей III группы до и после иммунотерапии (Ме/Q1; Q3)

Показатель	Контроль		До лечения		После лечения	
	%	абс.	%	абс.	%	абс.
L		7,96 7,23; 8,38		6,03 5,47; 6,59		6 5,49; 6,57
Лимфоциты	37,25 33,43; 38,5	2,47 2,38; 2,5	35 33,5; 36,5	2,08 1,97; 2,19	35 33,5; 36,5	2,10 1,83; 2,41
CD3+ CD19-	75,73 71,75; 78,18	1,85 1,71; 1,92	68,7 67,25; 70,15	1,42 1,38; 1,47	76,1 73,8; 78,9	1,60 1,35; 1,90
CD3+CD4+	46,95 41,31; 48,65	1,06 0,97; 1,32	30,5 29,7; 31,3	0,63 0,62; 0,65	42,95 37,31; 44,65	0,90 0,68; 1,07
CD3+CD8+	34,73 33,43; 38,93	0,91 0,79; 0,98	33,55 29,13; 37,98	0,72 0,59; 0,85	34,2 31,43; 36,93	0,72 0,58; 0,89
CD3+CD4+/ CD3+CD8+	1,47 1,39; 1,49		0,99 0,84; 1,15		1,26 1,19; 1,31	
CD3- CD19+	11,42 9,2; 12,68	0,28 0,22; 0,29	17 16,6; 17,4	0,35 0,34; 0,36	12,1 9,6; 13,2	0,25 0,18; 0,32
CD3- CD16+CD56+	19,88 17,12; 19,88	0,48 0,3; 0,48	11,85 9,08; 14,63	0,26 0,19; 0,33	13,88 9,89; 17,7	0,29 0,18; 0,43
IgA	1,52 1,39; 2,65		2,52 2,39; 2,65		1,3 1,19; 1,55	
IgM	1,38 1,15; 1,61		1,38 1,15; 1,61		1,18 1,15; 1,41	
IgG	13,19 12,8; 13,58		13,21 12,67; 13,88		14,19 13,89; 14,48	
НГ	61 60,5; 62	4,3 4,27; 4,64	59 57; 59	2,11 1,06; 3,17	64 61; 65	3,84 3,34; 4,28
ФАН	54,67 51; 57	2,35 2,17; 2,72	44 42,5; 45,5	0,87 0,44; 1,3	55 52; 57	2,11 1,74; 2,44
ФЧ	4,41 3,84; 4,7		4,5 3,6; 5,4		4,5 3,4; 5	
ФИ	1,9 1,65; 2,16		1,98 1,52; 2,44		2 1,4; 2,53	
%П	64,5 62,62; 66,88		40,55 39,83; 48,08		60 58; 66	
ИП	1,73 1,54; 2		1,03 0,74; 1,72		1,71 1,52; 3	
NBT-тест	%ФПК	СЦИ	%ФПК	СЦИ	%ФПК	СЦИ
Спонтанный	1 1; 1,75	0,05 0,04; 0,11	4 3; 5	0,15 0,13; 0,18	2 2; 4	0,08 0,02; 0,12
Стимулиро- ванный	2 1,17; 2,55	0,08 0,03; 0,18	5 4; 6	0,18 0,14; 0,22	3 2; 4	0,09 0,01; 1
КМ		1,55 1,34; 1,59		1,34 1,26; 1,42		1,5 1,28; 1,61

к снижению до лечения ФЧ и ФИ. 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 (%ФПК_{сп}, СЦИ_{сп}), при этом отмечено восстановление резервных возможностей НГ в ответ на дополнительную антигенную нагрузку (рис. 2).

НГ, что особенно показательно при оценке ФАН_{абс}, угнетением переваривающей способности НГ ответили на проводимое комплексное лечение количественным приростом абсолютного количества НГ, активно фагоцитирующих НГ (ФАН_{абс}) наряду с улучшением переваривания. 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

У детей III группы отмечалось увеличение абсолютного количества лимфоцитов и доли среди них общего количества CD3+CD19-лимфоцитов как в процентном, так и в абсолютном значении за счет увеличения содержания CD3+CD4+-лимфоцитов при отсутствии достоверных по отношению к контролю изменений количества CD3+CD8+-лимфоцитов. Интересно отметить, что у этих детей до лечения отмечалось примерно равное количественное соотношение Т-клеток с хелперной и цитотоксической функцией, что подтвердилось снижением ИРИ до 0,99 против 1,47 в контроле, а после лечения ИРИ увеличился до 1,26. Имеется у детей количественный дефицит ЕКК, выявленный как в относительных (в 1,5 раза), так и в абсолютных (в 1,85 раза) показателях до лечения, а после комплекса мероприятий отмечается незначительное повышение CD16+CD56+-клеток, не достигающее контрольных значений (рис. 3). У детей данной группы отмечается снижение изначально повышенного уровня CD3-CD19+-В-лимфоцитов до контрольных параметров детей данного возраста. При этом количество сывороточного IgA снижается с 2,52 до 1,3 г/л после лечения и достоверно не отличается от контроля 1,52 г/л, а уровни IgM и IgG остаются неизменными по отношению к контролю, что свидетельствует о реставрации прежде всего антибактериального иммунитета (табл. 3).

Дети III группы с наиболее выраженными дефектами в системе НГ по сравнению с детьми I и II групп за счет снижения абсолютного количества НГ, доли среди них активно фагоцитирующих

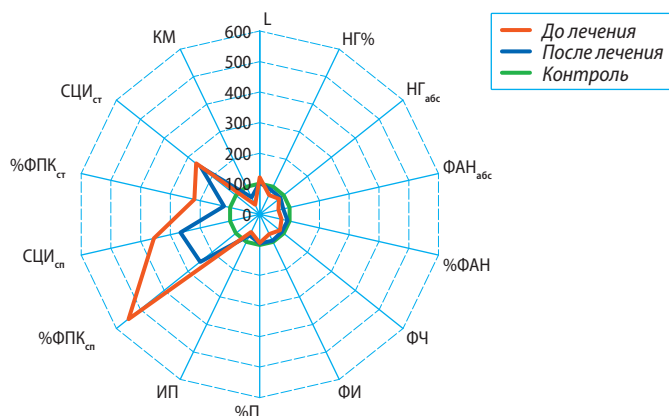


Рис. 1. Показатели фагоцитарной и микробицидной активности нейтрофильных гранулоцитов у детей I группы на фоне комплексного лечения относительно контроля (в %)

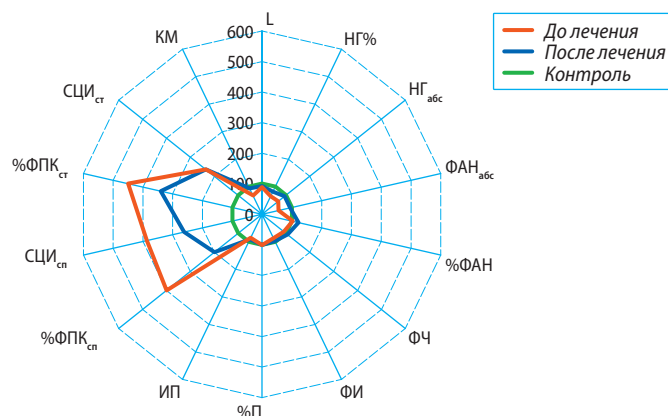


Рис. 2. Показатели фагоцитарной и микробицидной активности нейтрофильных гранулоцитов у детей II группы на фоне комплексного лечения относительно контроля (в %)

активность спонтанных NADPH-оксидаз, отмечаемая до лечения, снизилась, но оставалась выше контроля как по %ФПК — с 4 до 2% против 1% в контроле, так и по СЦИ — с 0,15 до 0,08 против 0,05 в контроле. Активность NADPH-оксидаз в стимулированном NBT-тесте приблизилась к контрольным значениям и резервные возможности НГ к мобилизации микробицидной активности сохранились (рис. 3).

В III группе использование комбинированной иммунотерапии (виферон и 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. 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 изолированно или в комбинации обеспечивает

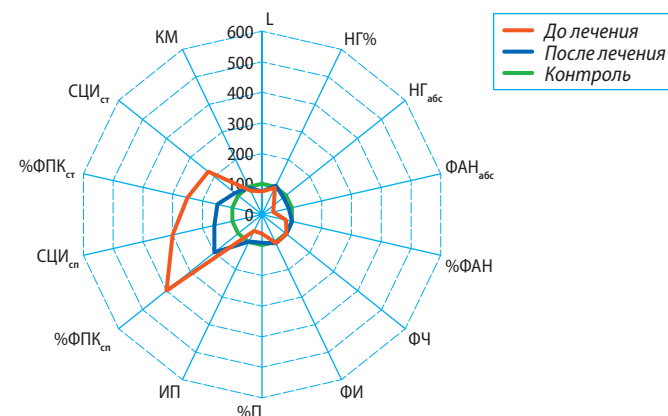


Рис. 3. Показатели фагоцитарной и микробицидной активности нейтрофилов у детей III группы на фоне комплексного лечения относительно контроля (в %)

усиление иммунного ответа, 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 противои инфекционного 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 иммунотропной терапии в комплексное лечение и дифференцированных подходов для оптимизации комплексной реабилитации.

ЛИТЕРАТУРА:

1. **Виссарионов В.А. и др.** Эффективность современных медицинских технологий в ранней реабилитации детей с врожденной расщелиной верхней губы и неба. — Сб. ст. науч. практ. конф. стоматологов Республики Башкортостан. — Уфа, 1996. — С. 22—23.
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): 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): 68—74.
4. **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; 2 (61): 79—83.
5. **Нестерова И.В., Клещенко Е.И., Ковалева С.В. и др.** Проблемы лечения вирусно-бактериальных инфекций у часто и длительно болеющих иммунокомпрометированных детей. — *Российский аллергологический журнал*. — 2011; 2: 86—93.
6. **Нестерова И.В., Ковалева С.В., Клещенко Е.И., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Шинкарева О.Н., Парфенов В.В., Кольцов В.Д.** Оптимизация тактики интерфероно- и иммунотерапии в реабилитации иммунокомпрометированных детей с повторными респираторными и герпетическими вирусными инфекциями. — *Педиатрия*. — 2014; 3 (93): 66—72.
7. **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): 213—6.
8. **Нестерова И.В., Малиновская В.В., Тараканов В.А., Ковалева С.В.** Интерфероно- и иммунотерапия в практике лечения часто и длительно болеющих детей и взрослых. — М., 2004. — 160 с.
9. **Савенкова М.С., Афанасьева А.А., Абрамова Н.А.** Иммунотерапия: лечение и профилактика вирусных инфекций у часто и длительно болеющих взрослых и детей. — *Аллергология и иммунология*. — 2012; 1 (1): 20—7.
10. **Учайкин В.Ф.** 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.
11. **Феклисова Л.В., Галкина Л.А., Линькова Ю.Н.** Возможности использования синтетических интерферонов в терапии вирусных инфекций у детей. — *Педиатрия*. — 2013; 92 (1): 105—9.
12. **Яковлев С.В., Дьякова С.В., Кондратов С.П.** — В сб.: Стоматологические заболевания у детей: эпидемиология, профилактика, лечение. — М., 2000. — С. 183—184.
13. **Koenders M., Lubberts E., Oppers-Walgreen B. et al.** Blocking of IL17 during reactivation of experimental arthritis prevents joint inflammation and bone erosion by decreasing RANKL and IL-1. — *Am J Pathol*. — 2005; 167: 141—9.
14. **Marcus R., Feldman D., Nelson D. et al.** Fundamentals of osteoporosis. — 3rd ed., vol. 1. — San Diego: Elsevier, 2008. — P. 1941.
15. **Nesterova I.V., Kovaleva S.V., Kolesnikova N.V., Kleshchenko E.I., Shinkareva O.N., Chudilova G.A., Lomtadze L.V., Kokova L.N.** Optimization of interferon-and immunotherapy in immunocompromised children with associated viral infections. — In: Allergy, asthma & immunophysiology: from basic science to clinical management. — Bologna: Medimond, 2013. — P. 101—104.
16. **Nesterova I., Kleshchenko E., Alekseeva O., Sepiashvili Ya.R.** Interferons and viruses: defense and attack. Interferon and immunotherapy in counter-defense against recurrent and latent viral and viral-bacterial infections. — In: Allergy, asthma & immunology: from genes to clinical application: Proceedings of the IV world asthma and COPD Forum. — Bologna: Medimond. — 2011. — P. 237—242.
17. **Maulina I., Urtant I., Jakobson G.** The craniofacial morphology of the patients with cleft lip and or palate: a review studies. — *Stomatologija*. — 2006; 8 (1): 16—20.
18. **Seibel M.J., Robins S.P., Bilezikian J.P.** Dynamics of bone and cartilage metabolism. — 2nd ed. — San Diego: Elsevier, 2006. — P. 919.
19. **Schubert J., Krost B.** Prevention of cleft lip and palate. Report recurrence — a 25-year clinical experience. — *Mund Kiefer Gesichtschir.* — 2006; 10 (5): 301—5.
20. **Weinzweig J., Panter K.E., Seki J., Pantaloni M., Spangenberg A., Harper J.S.** The fetal cleft palate: IV. Midfacial palatal development following in utero of the congenital caprine model. — *Plast Reconstr Surg.* — 2006; 118 (1): 81—93.
21. **Wehby G.L., Ohsfeldt R.L., Murray J.C.** Health professionals assessment of life values for oral clefting by age analogue scale method. — *Cleft Palate Craniofac J.* — 2006; 43 (4): 383.