

**ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. АБУАЛИ ИБНИ СИНО**

УДК 616-053.2; 613.22; 612.017

На правах рукописи

**РАСУЛОВА
СИТОРАБОНУ АШУРБЕГОВНА**

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ
ПИТАНИЯ У ДЕТЕЙ**

**Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.08 – педиатрия**

**Научный руководитель:
д.м.н., профессор Исмаилов К.И.**

ДУШАНБЕ- 2019

Содержание

Введение.....	6
Общая характеристика работы.....	8
Глава 1. Обзор литературы.....	11
1.1. Состояние иммунной системы у детей с гипотрофией.....	11
Глава 2. Материал, клиническая характеристика обследованных детей с гипотрофией.....	26
2.1. Объем и методы исследования.....	26
2.1.1. Клинико-anamнестический метод исследования.....	30
2.1.2. Цитохимический метод исследования.....	32
2.1.3. Иммунологическое исследование.....	32
2.1.4. Статистическая обработка материала.....	34
2.2.5. Клиническая характеристика обследованных детей с гипотрофией.....	35
Глава 3. Результаты исследования.....	42
3.1. Клинико-лабораторная характеристика детей с гипотрофией.....	42
3.1.1. Некоторые показатели гемограммы у детей с гипотрофией.....	42
3.1.2. Показатели белков и их фракций в крови у детей с гипотрофией.....	43
3.1.3. Состояние электролитного гомеостаза у детей при гипотрофии.....	45
3.1.4. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у детей с гипотрофией.....	47

3.1.2. Состояние фагоцитарной активности и фагоцитарного индекса у детей при гипотрофии.....	52
3.1.3. Состояние ферментного статуса лимфоцитов у детей, больных гипотрофией.....	57
Глава 4. Эффективность иммунокорректирующей терапии в комплексном лечении детей с гипотрофией.....	60
4.1. Диетотерапия в комплексном лечении детей с гипотрофией.....	60
4.2. Иммунокорректирующая терапия в комплексном лечении детей с гипотрофией.....	66
Заключение.....	76
Список литературы.....	88

Список сокращений

БЭН- белково-энергетическая недостаточность

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ГУ НМЦ РТ – Государственное учреждение «Национальный медицинский центр» Республики Таджикистан

ГФДГ – глицерофосфатдегидрогеназа

ИМТ – индекс массы тела

ИСМТ – Исследование статуса микронутриентов в Таджикистане

МДИТ – Медико-демографическое исследование в Таджикистане

НСТ - тест восстановления нитросинего тетразолия

СДГ – сукцинатдегидрогеназа

ФА – фагоцитарная активность

ФИ – фагоцитарный индекс

ХРП – хроническое расстройство питания

Эр - эритроциты

ЦП – цветной показатель

Нв -гемоглобин

CD3– маркер всех звеньев лимфоцитов

CD4 – маркер хелперов

CD8 – маркер цитотоксических клеток

CD16 – маркер естественных киллеров (несут нейтрофилы, моноциты, макрофаги)

CD20 – В - лимфоциты

CD25 – маркер активированных лимфоцитов (рецептор к IL-2)

CD95 – маркераптоза

CD4/ CD8 –иммунорегуляторный индекс

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Проблема обеспечения населения полноценной и качественной пищей в условиях современного мира является одной из важных проблем всех стран мира. Во всем мире около 52 млн. детей (8%) в возрасте до 5 лет имеют недостаточную массу тела (W. Emily 2011; V.K. Christine 2015; Н. В. Филлипова 2015; Е.Д. Кузнецова, 2016) [113,107,80,35]. Согласно данным ВОЗ за 2011 год, до 70% всех детей страдающих гипотрофией проживают в странах Азии и Африки [130]. Особую остроту она принимает в детском возрасте, когда происходит формирование и развитие всех органов и систем, так как организм человека в этом периоде является наиболее чувствительным к любым погрешностям в питании.

Как правило, гипотрофия наблюдается у детей раннего возраста, которая сопровождается недостатком массы тела относительно роста и возраста. Гипотрофия является следствием длительного нарушения питания (Неудахин Е.В. 2012, Шабалов Н.П. 2012) [57,94] и распространённость её зависит от социально-экономического развития страны.

Данное явление наблюдается даже среди госпитализированных детей в развитых странах, таких как Германия и Нидерланды – около 31%, а во Франции – около 40% [3,74]. По оценкам ВОЗ, в 2013 году во всем мире 161,5 миллиона детей в возрасте до пяти лет отставали в росте и у 50,8 миллиона детей было низкое соотношение веса к росту, в основном, как следствие ненадлежащего кормления или повторных инфекций, в то время как 41,7 миллиона детей имели избыточный вес или ожирение.

Недостаточное поступление в организм полноценных питательных веществ, уменьшение их утилизации и увеличение эндогенной издержки, снижение синтеза ферментов и расстройств обмена веществ способствуют преобладанию процессов катаболизма над анаболизмом. Вначале для

поддержки роста используются запасы жира и гликогена подкожно-жировой клетчатки и мышц, после их окончания – запасы внутренних органов, что приводит к распаду собственных белков, жиров, углеводов, уменьшению размеров внутренних органов и значимом снижении функции иммунной системы (Хайдаров Б.М. 2012, Хаитов Р.М. 2016) [83, 84, 85, 87]. Нарушения обмена белковых продуктов вызывают понижение иммунитета в результате изменения синтеза иммуноглобулинов, развивается вторичная лимфопения, которая приводит к изменениям в системе клеточного иммунитета. В то же время состояние различных звеньев специфического и неспецифического иммунитета не подвергалось специальному изучению в нашей республике. Высокая частота и осложненное течение интеркуррентных инфекций, тяжелое течение соматической патологии и высокая летальность (Ёдгорова М. 2009, Мамаджанова Г. 2017) [16,55] указывают на необходимость всестороннего исследования и разработки комплексных лечебных мероприятий при данной нозологии.

Несмотря на снижение частоты инфекционных заболеваний и снижение детской смертности с 20,9 (на 1000 живорожденных) в 2010 году на 20,1 в 2016 году [19], в нашей республике, наблюдается рост соматической патологии. Глубокие нарушения иммунорегуляторных механизмов, возникающих при хронических расстройствах питания у детей, данная проблема не подвергалась скрупулёзному изучению не только в Таджикистане, но и в Центрально-Азиатском регионе, где данная патология является актуальной. Комплексное изучение специфического и неспецифического иммунитета у детей при гипотрофии проводится впервые.

Общая характеристика работы

Цель. Изучить клинические и иммунологические особенности течения ХРП и выявить эффективность иммуномодуляторов в комплексном лечении детей с гипотрофией.

Задачи исследования.

1. Оценить состояние клеточного и гуморального иммунитета у детей с хроническим расстройством питания.
2. Рассмотреть состояние активности ферментов цикла Кребса в лимфоцитах (СДГ и α -ГФДГ).
3. Определить фагоцитарную активность и фагоцитарный индекс нейтрофилов у детей с гипотрофией.
4. Определить эффективность применения иммуномодуляторов в комплексном лечении хронических расстройств питания у детей.

Научная новизна. Впервые проведено всестороннее изучение состояния клеточного и гуморального иммунитета у детей, страдающих гипотрофией в Республике Таджикистан.

Выявлено уменьшение значений фагоцитарной активности и фагоцитарного индекса нейтрофилов у детей с гипотрофией, что свидетельствует о снижении бактерицидной способности гранулоцитов.

Установлено, что у детей с хроническим нарушением питания, которое зависит от недостатка массы тела по мере уменьшения, наблюдается снижение Т-лимфоцитов и их субпопуляций (CD3, CD4, CD8, CD25, CD4, CD8, CD20, CD25, CD95) в периферической крови.

Выявлено, что у детей при гипотрофии по мере уменьшения массы тела происходит снижение Ig A, M, G в сыворотке крови, что говорит об угнетении гуморального иммунитета.

Выявлено, что использование Т-активина в комплексном лечении детей с гипотрофией и способствует оптимизации показателей Т и В клеточного звеньев специфического иммунитета и снижению интеркуррентных заболеваний у данной категории детей.

Основные положения, выносимые на защиту

1. При ХРП у детей отмечается уменьшение количества лимфоцитов с иммунологическим маркёром CD20 и снижение Ig A, M, G в сыворотке крови, что свидетельствует об угнетении гуморального звена иммунитета.
2. Изменения в иммунной системе детей с гипотрофией зависят от нарастания дефицита массы тела.
3. При гипотрофии выявлено уменьшение фагоцитарной активности и фагоцитарного индекса нейтрофилов в периферической крови.
4. Выявлен положительный клинико-иммунологический эффект у больных детей с ХРП при лечении иммунокорректирующим препаратом Т-активин.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены: на годичной научно–практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Достижения и перспективы развития медицинской науки» (Душанбе, 2014); на 63-ой международной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Вклад медицинской науки в оздоровление семьи» (Душанбе, 2015); «Медицинская наука достижения и перспективы», научно-практическая конференция молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвящённая 25-летию государственной независимости Республики Таджикистан (Душанбе, 2016г.); 64-ой научно-практической конференции с международным участием, посвященной 25-

летию Государственной независимости Республики Таджикистан «Проблемы теории и практики современной медицины»; на международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино, посвящённая году молодёжи «Роль молодёжи в развитии медицинской науки» (Душанбе, 2017г.); 65-ой годичной научно-практической конференции с международным участием «Фундаментальные и прикладные исследования в современном мире» (Душанбе, 2017г.); 13-ой научно-практической конференции молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвященной году развития туризма и народных ремесел «Медицинская наука: новые возможности» (Душанбе, 2018г.).

Опубликование результатов диссертации. По теме диссертации опубликовано 18 работ, в том числе 4 рекомендуемых ВАК при Президенте РТ.

Личный вклад соискателя учёной степени кандидата наук. Диссертант самостоятельно провела отбор больных, курировала больных детей с ХРП, определила ферментный статус (СДГ и α -ГФДГ) в лимфоцитах периферической крови, провела анализ и статистическую обработку выявленных результатов, отразила итоги исследования в публикациях.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 106 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материал и методы исследования», двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация иллюстрирована 17 таблицами и 9 рисунками.

Список литературы состоит из 156 источников, из них 99 на русском и 57 на иностранном языках.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Состояние иммунной системы у больных с гипотрофией

Проблема обеспечения растущего организма необходимым набором нутриентов является важнейшей задачей педиатрии, которая требует изучения и коррекции. Экологическое неблагополучие и ряд неблагоприятных социальных факторов привели к резкому возрастанию детской смертности, особенно среди детей раннего возраста [33,38,97]. Каждый год, из-за недоедания, в том числе плода, ограничения роста, низкорослости, истощения и дефицита питательных микроэлементов и субоптимального грудного вскармливания лежат почти 3,1 миллиона случаев смерти детей в возрасте до пяти лет во всем мире, что составляет 45% всех смертей в этой возрастной группе [100,104,109,110]. Даже в развитых странах среди госпитализированных детей наблюдается высокая доля детей с ХРП [55]. Так, в Российской Федерации распространённость гипотрофии составила 6-8%, в семьях с низким социальным статусом данный показатель доходил до 15% [62]. Несмотря на достигнутый прогресс в снижении распространенности задержки роста, сохраняется высокая нагрузка в Южной Азии и странах Африки, где в 2014 году у 25,1 % и 32% детей до 5 лет была задержка роста и 13,9 млн. детей страдали гипотрофией соответственно [130]. В 2009 году около 29% детей во всех регионах Таджикистана страдали дефицитом веса. Самый высокий дефицит в весе отмечен у детей в Хатлонской и Горно-Бадахшанской областях, а самый низкий – в Душанбе [16]. Если сравнивать этот показатель с 2012 годом, Душанбе выделяется низкой долей детей с гипотрофией (9%), тогда как Хатлонская область - самой высокой (14%) [45]. Наблюдается взаимообусловленность между уровнем образования матери и недостаточностью массы тела ребёнка: процент детей с недостаточностью массы неуклонно снижается по мере роста уровня образования матери.

Во время проведенного в Таджикистане национального исследования статуса микронутриентов было оценено состояние питания детей в возрасте 0-59 мес. Для оценки физического развития детей использовали стандарты, разработанные ВОЗ, которые включают в себя три типовых индикатора:

- 1) Рост к возрасту (определяется низкорослость, задержка роста)
- 2) Масса тела к росту (определяется истощение)
- 3) Масса тела к возрасту (низкая масса тела для данного возраста)

Итак, низкий рост отражает хроническое нарушение питания, истощение отражает острое нарушение питания. Недостаточная масса тела является показателем хронического или острого нарушения питания, или сочетания обоих факторов. Следовательно, индекс «рост к возрасту» отображает долгосрочные последствия нарушения питания и существенно не изменяется в зависимости от недавнего пищевого рациона

Результаты исследования показали, что 12% детей в возрасте до 5 лет имеют недостаточную массу тела, а 4% - страдают от тяжелой недостаточности массы тела. Доля детей с недостаточной массой тела выше среди детей в возрасте 6-8 месяцев, по сравнению с детьми в возрасте 9 – 11 месяцев (15% и 10%, соответственно). Если сравнивать показатели МДИТ – 2012 с данными ИСМТ – 2009 г. [45] относительно задержки роста, то доля детей в возрасте 6-59 месяцев, отстающих в росте, снизилась с 29% в 2009 году до 22% в 2012 году. Процент детей, страдающих от истощения, увеличился с 5% в 2009 году до 9% в 2012 году, а процент детей с недостаточной массой тела существенно вырос с 8% в 2009 году до 17% в 2012 году [39]. Анализ по возрастным группам показал, что гипотрофия чаще встречается среди детей младше 6-месячного возраста – 23%, и самым низким среди детей 36-47 месяцев – 5%. При этом количество мальчиков и девочек было равным независимо от возраста.

Развитию гипотрофии у детей способствуют анатомо-физиологические особенности организма: незрелость многих органов и систем, анаболическая

направленность обмена, транзиторный иммунодефицит. Установлено, что существенная роль в формировании гипотрофии у детей в условиях Республики Таджикистан принадлежит следующим причинам: социально-бытовые условия (77,5%), социально-биологические факторы (30%), фоновым состояниям (68%), виду вскармливания ребёнка на 1-ом году жизни (64%), сопутствующей патологии у беременной женщины (61,1%), перенесённым ОРИ и ОКИ (44,7%), хроническим очагам инфекции у матери и у ребёнка (34,3%) и др. [16,17].

Пища является основным источником энергии, главным жизнеобеспечивающим фактором, оказывающим непосредственное влияние на деятельность организма [45,127,134]. У детей обмен веществ сопровождается высоким процессом ассимиляции. При этом сбалансированное питание с оптимальным содержанием белков, жиров и углеводов способствует нормальному развитию органов и систем, гармоничному физическому и нервно-психическому развитию, вырабатывает устойчивость к инфекциям [44,52,53,62]. Выявлены отдаленные следствия белково-энергетической недостаточности на формирование физического, психомоторного, интеллектуального развития ребенка и склонность к хроническим заболеваниям [38]. При заболевании недостаточность питания повышает частоту развития осложнений, снижает эффективность лечения, увеличивает длительность госпитализаций и затраты на лечение, ухудшает качество жизни ребёнка и его семьи, а также и прогноз заболевания [133,138,140].

Выделяют экзогенные, эндогенные и смешанные причины постнатальной гипотрофии. Гипотрофию экзогенного характера в настоящее время очень часто можно наблюдать в странах, где достаточно низкий уровень социально-экономического развития [124,131,134,144,153]. Это алиментарные, инфекционные, токсические факторы и дефекты ухода [13, 67,70]. Pelletier и др. [153] при проведении эпидемиологического метода

оценки детской смертности в возрасте от 6 до 56 мес. выявили взаимосвязь между потенцирующими эффектами недоедания и инфекционными заболеваниями. Эти исследования показали, что риск смертности увеличивается с усугубленной скоростью в 5,9% для каждого процентного снижения точки в весе с индексом ниже контрольной точки в 90%. Результаты 53 развивающихся стран [102,103] с национальными репрезентативными данными о детском весе указали, что 56% случаев смерти детей связаны с потенцирующими эффектами недоедания, 83% из них относились к легкой и умеренной степени гипотрофии. Для таких стран как Индия и Парагвай общее потенцирующее воздействие недоедания на смертность варьировалась от 13% (в Парагвае) до 67% (в Индии). Мощное влияние недоедания на детскую смертность свидетельствует о том, что стратегий, предусматривающих только скрининг и лечение тяжело истощенных больных, недостаточно [109]. Высокие темпы роста и развития детей, быстрая истощаемость и незрелость ферментативных функций делают организм ребенка наиболее уязвимым к любым погрешностям в питании, как количественного так и качественного. Согласно данным Министерства здравоохранения и социального развития РФ, около 40% детей в возрасте 6-12 месяцев в 2009 году находились на естественном вскармливании, а в европейских государствах (Финляндия, Швейцария, Норвегия) и странах постсоветского пространства (Грузия, Казахстан, Таджикистан) данный показатель значительно выше [55]. В Таджикистане охват детей грудным вскармливанием является почти универсальным: 98% детей, родившихся в течение последних двух лет в определенный промежуток времени, находились на грудном вскармливании. Самая высокая доля детей на грудном вскармливании в течение одного часа после рождения в Согдийской области – 74%, самая низкая в Хатлонской области – 37% [39].

Развитию эндогенной гипотрофии способствуют:

- аномалии конституции
- врождённые пороки развития (пороки сердца, ЦНС, почек, пилоростеноз, мегаколон, атрезия желчных путей, диафрагмальная грыжа)
- наследственные аномалии обмена (галактоземия, фруктоземия, лейциноз, гиперглицинемия, фенилкетонурия)
- синдромы мальабсорбции (муковисцидоз, целиакия, экссудативная энтеропатия, дисахаридазная и лактазная недостаточность)
- врожденные и приобретенные поражения ЦНС, неврозы
- эндокринные болезни (сахарный диабет, сольтеряющая форма адреногенитального синдрома)
- тяжелые инфекции, сопровождающиеся катаболическим обменом [13,67,70].

Недостаточность питания сопровождается задержкой созревания ряда систем, таких как пищеварительной, эндокринной, нервной, иммунной. При этом задерживается формирование психического развития и усиливается патологический процесс, создавая порочный круг [31, 33, 34, 112,64, 85]. Наиболее низкие показатели макро - и микронутриентной обеспеченности выявлены у детей с гипотрофией [3]. Недостаточное поступление в организм полноценных питательных веществ, уменьшение утилизации и повышение эндогенного их расхода, снижение синтеза ферментов и расстройства обмена веществ [91] способствуют преобладанию процессов катаболизма над анаболизмом. Возникновение гипотрофии, патогенетические механизмы и клиническая картина зависят от этиологии. В то же время у всех детей при этом возникают отклонения со стороны ЖКТ, ЦНС и обмена веществ [52,53,79]. Снижение количества макро и микронутриентов, необходимых пластических, энергетических веществ, приводит к нарушению [2] процессов расщепления и всасывания основных компонентов пищи. Снижение кислотности желудочного сока нарушает работу ЖКТ, что сопровождается

атрофией слизистой оболочки кишечника. В результате снижается ферментная активность и выделение соляной кислоты, и нарушаются процессы переваривания и усвоения пищи. Из-за нарушения моторики ЖКТ у больных, страдающих гипотрофией снижается толерантность к пище и в каловых массах повышается количество белков [56], жиров и углеводов. В результате развивается дисбактериоз кишечника и страдает местный иммунитет. Снижение кислотности желудочного сока, секреции пепсина и липазы способствуют тому, что адекватная пищевая нагрузка для здорового ребёнка [58,70] соответствующего возраста с гипотрофией средней тяжести и тяжелой степенью может вызвать диспепсию.

Гипогликемия наиболее частое осложнение гипотрофии [53,100] тяжелой степени, приводящее к повреждению головного мозга, так как глюкоза является основным материалом, обеспечивающим работу мозга. При гипотрофии из-за мышечной атрофии сокращаются запасы глюкозы, нарушаются механизмы восстановления углеводного баланса, благодаря которым белки и жиры превращаются в глюкозу, нарушается всасывание [79] глюкозы в ЖКТ.

Нарушения со стороны ЦНС проявлялись по мере прогрессирования заболевания и снижения массы тела. При этом уменьшается реакция возбудимости коры головного мозга, происходит дисфункция подкорковых образований, падает деятельность центров гипоталамической зоны, в том числе центра, который отвечает за аппетит. Нарушение функции вегетативной иннервации сопровождается центральной дезорганизацией пищевого рефлекса. Хроническая стрессовая реакция [57], выраженная активацией симпатoadреналовой системы, развивающейся при гипотрофии сопровождается корковой гипорефлексией, что обуславливает задержку психомоторного развития, понижая вегетативную реактивность.

Вначале для поддержки роста используются запасы жира и гликогена подкожно-жировой клетчатки и мышц [36], после их окончания – запасы

внутренних органов, что приводит к распаду собственных белков, жиров, углеводов, уменьшению размеров внутренних органов. В детском возрасте белковый метаболизм характеризуется анаболической направленностью, что обусловлено высокой энергетической потребностью, развитием и интенсивным ростом организма, органов и систем [31, 93]. Белки при гипотрофии используются как энергетический материал, а не как пластический материал. Изменения метаболизма белков в сыворотке крови проявляются нарушением баланса синтетических и протеолитических процессов на фоне повышения уровня α_1 – антитрипсина и снижением трансферрина [38,40]. Учитывая глубокие изменения в системе белкового метаболизма, в англо-американской литературе широко используется термин белково-энергетическая недостаточность.

Взаимосвязь между иммунологией и нутрициологией была установлена в конце прошлого столетия, когда углубленное исследование иммунной системы были использованы для оценки пищевого статуса. В то же время Rytter et al [149] при систематическом обзоре литературе указали, что при гипотрофии лимфатическая ткань, особенно тимус, подвергается атрофии, и реакции гиперчувствительности замедленного типа снижаются [78]. Ortiz R. et al [129] выявили, что при белково-энергетической недостаточности происходит истощение тимоцитов, обусловленное повышенным апоптозом CD4 и CD8 лимфоцитов. Другие иммунные параметры казались нетронутыми или несколько повышенными: количество лейкоцитов и лимфоцитов не изменяется, а уровни иммуноглобулинов, особенно иммуноглобулина А, становились высокими [110]. Нарушаются функции врожденной и адаптивной иммунной системы. Дефекты врожденной иммунной функции включают нарушение эпителиальной барьерной функции кожи и кишечника [32], уменьшенную микробицидную активность гранулоцитов, меньшее количество циркулирующих дендритных клеток и уменьшенные белки комплемента, но сохранены число лейкоцитов и острая фазовая реакция. Дефекты адаптивной иммунной функции включают в себя

снижение уровней растворимого IgA в слюне и слезах, атрофию лимфоидных органов, снижение чувствительности и гиперчувствительности замедленного типа, уменьшение количества циркулирующих В-клеток, переход от Th1-ассоциированных с Th2-ассоциированными цитокинами и гипофункцию лимфоцитов к фитогемагглютинину [109].

Иммунная система особенно чувствительна к недостатку витаминов, минералов и питательных веществ, так как осуществление иммунной защиты — это энергоёмкий процесс. Снижение белкового метаболизма способствует нарушению синтеза иммуноглобулинов и развитию вторичной лимфопении, которая способствует изменениям в системе гуморального иммунитета. Морфофункциональная недостаточность иммунной системы способствует к рецидивированию и хронизации инфекционных заболеваний, снижению эффективности традиционных лечебных и профилактических мероприятий [17,92]. Известно, что для активации клеток иммунной системы важную роль играет белковый гомеостаз. Стимуляция иммунокомпетентных клеток сопряжена с усилением скорости синтеза белка, в то же время при стимуляции ингибиторов белкового синтеза клетки не делятся и не синтезируют ДНК. Авторы подтвердили, что при белково-энергетической недостаточности не наблюдалось снижение количества циркулирующих НК-клеток, но активность их была снижена в легких, что обуславливало низкую ответную реакцию на вирус гриппа [104,131].

В становлении иммунной системы ребёнка исключительно важную роль играет грудное вскармливание. Jones G считает, что при исключительно грудном вскармливании до 6 месяцев и соблюдение кормления грудью до первого года жизни ежегодно можно способствовать снижению смертности большого количества детей раннего возраста [117]. Из-за высокого содержания лейкоцитов, антител, иммуноглобулина А (0,4-1,0 г/л), грудное молоко способствует повышению защитных [52,71] функций ребёнка. Оптимальный состав грудного молока способствует снижению острых кишечных и респираторных заболеваний у детей [44]. Доказано влияние на

состав грудного молока и уровня иммунологической реактивности и физического развития ребенка, состояние здоровья матери: перенесенные ОРВИ, короткий интергенетический интервал, обострения хронических микробно - воспалительных заболеваний [23] во всех триместрах беременности [57]. Немаловажную роль играет также геохимический состав места проживания и вредные привычки обоих родителей (курение, употребление алкоголя, количество родов) [72].

Бифидо- и лактобактерии, обнаруженные в составе грудного молока, обеспечивают местную и общую иммунологическую толерантность. Устойчивый иммунитет после вакцинации [17,64] вырабатывается у детей, которые находятся на грудном вскармливании, они реже болеют инфекционными заболеваниями. Таким образом, грудное вскармливание является нужным иммунологическим фактором, способствующим становлению как пассивного, так и активного иммунитета в наиболее уязвимом возрасте ребенка – ранним детским возрасте [91].

Немаловажную роль играют витамины для развития и становления иммунной системы ребёнка [7]. Известно, что при дефиците витамина А снижаются процессы регенерации эпителия слизистых оболочек, уменьшается деятельность реснитчатого эпителия, снижается возможность фагоцитарной активности нейтрофилов, при этом снижается выработка специфических антител Ig A и G. Это способствует активации условно патогенной микрофлоры и ингибирует процесс пролиферации Т-лимфоцитов, подавляет дифференцировку Т лимфоцитов [99,103,108] и В-клеток.

Рибофлавин способствует процессу фагоцитоза, воздействует на морфологию и работу центральной и вегетативной нервной системы, способствует синтезу эритропоэтина и гемоглобина. Коферментные формы никотиновой кислоты НАД и НАДФ фиксируют ее роль в биохимических процессах, происходящих в тканях организма [135,136], представляются

коферментами дегидрогеназ выполняющих обменные реакции на всех периодах окисления активных запасов в клетке. При недостаточности фолиевой кислоты расстраивается процедура биосинтеза ДНК в клетках костного мозга, где происходит эритропоэз. Витамин В12 признан одним из регуляторов субпопуляций лимфоцитов, который управляет уровнем лимфоцитов-супрессоров. Аскорбиновая кислота стимулирует выработку антител, таких как Ig A и Ig M, С3-фракцию комплимента, интерферона, активирует фагоцитоз, способствует процессу миграции и хемотаксиса полиморфноядерных лейкоцитов [66]. Витамин Q важный компонент дыхательной цепи, который осуществляет в митохондриях транспорт электронов от мембранных дегидрогеназ (НАДН-дегидрогеназы дыхательной цепи, сукцинатдегидрогеназы и т.д.) на цитохромы. L-карнитин оказывает защитное действие при апоптозе, что обусловлено ингибированием синтеза церамидов (мощные промоторы клеточного апоптоза) и активностью каспаз (ключевые медиаторы апоптоза). Липоевая кислота является коферментом (одним из пяти) пируват- и α -кетоглутаратдегидрогеназ. Эти мультиферменты осуществляют реакцию окислительного декарбоксилирования названных кетокислот. Пируват-дегидрогеназная реакция является ключевой в обмене глюкозы, а α -кетоглутаратдегидрогеназ – один из ферментов центрального метаболического пути клетки (цикла Кребса) [7].

Коррекция метаболическими препаратами [38,123] усиливает обмен веществ и является вспомогательным звеном иммунотерапии [1] у больных с гипотрофией.

«Стандартные карты роста», разработанные ВОЗ в 2006 году [75], нашли широкое применение в педиатрической практике всего мира. Для установления стандартов ВОЗ реализовала многочисленные исследования показателей развития детей в возрасте до 5 лет для создания центильных таблиц, используемых при оценке их роста и развития. Были обработаны

результаты о формировании 8440 детей раннего возраста из самых разнообразных этнического состава и мест, различающихся обычаями (США, Бразилии, Омана, Норвегии, Ганы и Индии). Для разработки шаблона были избраны только здоровые дети, которые находятся на грудном вскармливании и живут в удовлетворительных социально-бытовых условиях. Родители обследуемых детей не имели вредных привычек. Это исследование доказало, что дети, рожденные в разных точках всего мира и которые живут в хороших условиях со дня рождения, могут обладать на в каждом возрастном этапе сопоставимые значения длины и массы тела [59].

Глубокие отклонения в развитии иммунной системы вызываются врожденными (первичными) и приобретенными (вторичными) иммунодефицитными состояниями [9, 45, 67, 88, 96, 101]. Несмотря на очевидный прогресс исследований в области иммунологии до настоящего времени отсутствуют статистические данные о распространенности иммунодефицитных состояний, что объясняется дорогостоящей иммунологического обследования [89,133], нет эпидемиологических данных и элементарных диагностических программ, небольшими возможностями лабораторий. Иммунокомпрометированные и гипоиммунные состояния у детей повышают риск неблагоприятного исхода острых инфекционных заболеваний, травм или хирургического вмешательства [39,88,92].

Новейшие исследования посвященные иммунной системе, являются огромным вкладом в рассмотрении основы всевозможных заболеваний. Своевременное выявление угнетения иммунологической толерантности у детей - важнейшая задача сегодняшней педиатрии [8]. Оно даст возможность осуществлять целенаправленную основательную профилактику большого количества иммунопатологических состояний.

Лимфоциты - это основные клетки иммунной системы и главное звено информационной системы человека [26,27], которые отвечают за специфическую реактивность детского организма, процесс его роста и

развития. Доказана роль лимфоцитов вне посредственном участии защитных, трофических, регуляторных и других функциях макроорганизма [44]. При гипотрофии нарушается клеточный метаболизм, при этом клиническая цитохимия, рассматривает клетку как самостоятельный механизм, отражающий свойства всего организма [55]. Нарушение белкового метаболизма отрицательно влияет на энергоемкие процессы, что рассматривается как нарушение митохондриальной функции клеток [40]. Митохондриальная дисфункция развивающаяся при гипотрофии указывает на необходимость определения активности митохондриальных ферментов цикла Кребса при гипотрофии у детей. Известно, что митохондриальная дисфункция [123, 136,150] определяет широкий диапазон патологических процессов, в том числе нарушения врождённого иммунного ответа, аутоиммунных, дегенеративных и опухолевых состояний [6,11]. Определение митохондриальных ферментов в настоящее время широко используется при различных патологических состояниях, сопровождающихся нарушением тканевого дыхания [16,19]. Снижение активности СДГ свидетельствует о снижении энергообеспечения и активности, синтетической и антиоксидантной способности клеток. В то же время снижение α -ГФДГ [152] отражает усиление процессов гликолиза с образованием лактата и гипоксемии. Авторами при клинических и экспериментальных исследованиях выявлена корреляционная взаимосвязь активности СДГ и α -ГФДГ с функциональным состоянием клеток внутренних органов. Авторами выявлено, что активность фермента СДГ лимфоцитов коррелирует с активностью данного фермента в клетках слизистой оболочки желудка и кишечника при хронических патологиях ЖКТ у детей [60,61].

Иммунокопрометированное состояние развивающееся при гипотрофии - это снижение функциональной реактивности основных звеньев иммунной системы, ведущее к нарушению защиты организма от микробов и проявляющееся в повышенной инфекционной заболеваемости [66]. Дефицит

полинутриентов (белка, цинка, железа) [109,111,121] негативно отражаются на количество подкорковых и субкапсулярных синусов лимфатических узлах, обнаружено достоверное снижение макрофагов. При исследовании вегетативного гомеостаза, гемостаза, гормонального профиля у детей страдающих гипотрофией Неудахин Е.В [57] и др. установили, что предопределяющее значение в развитии гипотрофии принадлежит хронической стрессовой реакции организма на длительную белково-энергетическую недостаточность. Выявлены механизмы угнетения иммунитета под воздействием экстремальных эмоциональных и физических факторов. В своём исследовании Б. Б. Першин и соавт. [62] выявили развитие агаммаглобулинемии у спортсменов перед ответственными соревнованиями.

Недостаточность гуморального иммунитета сопровождаются рецидивирующими, трудно проходящими инфекциями [73], вызванными в основном инкапсулированными бактериальными микроорганизмами. Селективный дефицит субклассов IgG и снижение концентрации IgA и IgM приводят к снижению опсонизирующей активности нейтрофилов и нарушению фагоцитоза. Основной клинический симптом дефицита клеточного иммунитета - это повторяющиеся тяжелые инфекции, но если сравнивать с нарушениями гуморального иммунитета, то это прежде всего интеркуррентные инфекции, вирусные и грибковые заболевания [12]. Наблюдения Ramesh В. показали, что у детей с недостаточной массой тела младше 2 лет риск развития ОРИ в 1,85 раз выше по сравнению детей, не имеющих дефицит массы тела. Marva К. Ibragim et al [118] в рандомизированном обзоре выявили, что повышенная инфекционная заболеваемость и смертность сохраняется после выписки из стационара и свидетельствует о том, что восстановление антибактериальных иммунных реакций может отставать от реабилитации при питании, нацеливание на постоянную иммунную дисфункцию может достоверно снизить

инфекционную смертность. Borelli P. et al, Nakajima K et al. [132,140] в своем исследовании подтвердили, что при гипотрофии наблюдалась атрофия костного мозга, расширение внеклеточного матрикса и потеря маркёров клеточной пролиферации. Повышенные уровни экспрессии апоптотического маркера CD95 в нейтрофилах периферической крови, лимфоцитах и моноцитах свидетельствуют о снижении продолжительности жизни моноцитов. Najera O. et al. [116] в своём исследовании не выявили различий между показателями общего количества лимфоцитов, гранулоцитов и моноцитов у детей с гипотрофией, страдающих бактериальной инфекцией по сравнению со здоровыми детьми. Наряду с этим, авторы подтвердили, что при гипотрофии наблюдается анемия с уменьшением числа нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов [114].

Нейтрофилы являются основным звеном в защите организма от внеклеточных микробов [25]. Выявлено, что снижение концентрации IgA и IgM приводят к снижению их опсонизирующей активности и нарушению фагоцитоза нейтрофилов. Они обеспечивают противоинфекционную защиту организма, способны секретировать цитокины при различных условиях, не связанных с патологией, в частности под воздействием физического стресса [10], обнаружили нарушения синтеза лизосомальных ферментов и снижении гликолитической активности нейтрофилов у детей имеющих дефицит массы тела [109].

Нейтрофилы – главный ключевой фактор, с помощью которого другие клетки могут подключаться к воспалительному процессу [38,110,148]. Фагоцитирующие клетки продуцируют интерлейкины, помогая развитию специфической иммунной реакции [38,110] и проявлялась нарушением фагоцитоза, что сопровождается уменьшением количества CD11 β -клеток, экспрессирующих молекулы межклеточной адгезии [108, 115]. Исследование фагоцитарной и метаболической активности нейтрофилов имеет большое значение для общей характеристики противоинфекционного предохранения больного гипотрофией, что ассоциируется с главной ролью фагоцитоза в

неспецифической защите организма от инфекции [19]. Высокая активность иммунокомпетентных клеток не постоянна, снижение её функции способствует рецидиву заболеваний [17,114] и ухудшению соматического фона данной категории детей. В связи с вышеизложенными данными ряд авторов рекомендуют детей у которых выявлена гипотрофия причислить ко II Б группе здоровья, которая относится к группе риска [31]. Выявлено удлинение и снижение бактерицидной способности нейтрофилов [35] на поздней стадии анализа при гипотрофии по сравнению со здоровыми детьми.

Опираясь на данные литературного обзора нами выявлено, что несмотря на различные исследования, посвященные проблемам хронических расстройств питания у детей, этиология, патофизиологические механизмы развития, клинико–метаболические особенности, диетотерапии и современных методов лечения, механизмы угнетения адаптивного иммунитета и неспецифические факторы защиты до сих пор не изучены в должном объеме. Исходя из вышеизложенного в данной работе нами впервые комплексно изучены особенности и глубина угнетения специфического и неспецифического звеньев иммунитета у детей при гипотрофии, разработаны методы включения иммунокорректирующей терапии при эффективном и всестороннем лечении детей, страдающих гипотрофией.

Глава 2. Материал и методы исследования, клиническая характеристика обследованных больных

2.1. Объем и методы исследования

Для решения поставленных в работе задач было проведено комплексное обследование 103 детей с гипотрофией в возрасте от 2 мес. до 2 лет с 2015-2017гг, находившихся на стационарном лечении в отделении патологии детей раннего возраста ГУ НМЦ РТ «Шифобахш».

В контрольную группу вошли 30 здоровых детей, приближённых к исследуемым группам по возрасту и полу. Среди пациентов с гипотрофией было 57 (55,3%) мальчиков и 46 (44,7%) девочек соответственно.

Критериями отбора в основную группу были дети с приобретенной гипотрофией эндогенного и экзогенного происхождения. Критерии исключения: дети с внутриутробной гипотрофией в возрасте до 2 месяцев.

Были проведены общеклинические методы исследования: гемограмма, определен иммунный статус, проведен биохимический анализ крови, определена ферментная активность лимфоцитов СДГ и α – ГФДГ, фагоцитарная активность и фагоцитарный индекс нейтрофилов детям с гипотрофией.

Диагноз был основан на результатах анамнеза, антропометрии, клинических и лабораторных методах исследования (таблица.2.1).

Средний возраст обследованных детей с гипотрофией во время обследования составил $13,0 \pm 11,0$ мес. Пациенты обследовались в динамике, при поступлении в стационар, при выписке и через 6 мес. После того, как заканчивалось лечение. Идеальную (долженствующую) массу тела у детей определяли с использованием таблиц центильных распределений массы тела в зависимости от роста, возраста и пола ребёнка.

Таблица 2.1. - Методы исследования

Методы исследования	Больные с гипотрофией
Антропометрия	103
Гемограмма	103
Ферментная активность	72
Общий анализ мочи и кала	103
Протеинограмма	86
Клеточный иммунитет	84
Гуморальный иммунитет	84
Фагоцитарная активность и фагоцитарный индекс	72

Детей до 6 месяцев укладывали на специальные детские весы в положении на спине. При этом ребёнка раздевали и укладывали, на предварительно застеленный пеленкой лоток весов, головой на его широкую часть. От полученной суммарной величины отнимается вес пелёнки. Дети после одного года находились в стоячем положении на медицинских рычажных весах. Для точного определения показателей веса исследование детей по предложенной методике проводили утром до первого кормления, после выделения кала и мочи.

Длину тела определяли следующим образом: детей первого года помещали на горизонтальном ростомере, покрытом пелёнкой. Голову ребёнка прикладывали к неподвижной стенке ростомера так, чтобы верхний край наружного слухового прохода и край нижнего века малыша оказались на одной вертикальной линии. Нижние конечности в разогнутом положении прижимали к ростомеру. К стопам подставляли подвижную планку ростомера, длина тела была равноценна расстоянию от неподвижной стенки

до подвижной планки, и была указана цифрами на ростомере. Детей старше одного года измеряли в стоячем положении на стандартном ростомере.

Для определения степени гипотрофии мы использовали показатель Z-score, предложенный ВОЗ в 2006 году “Стандартные карты роста”. Показатель Z-score - это отклонение значений отдельного показателя (масса тела, рост) от среднего значения для определенной популяции, делённого на стандартное отклонение среднего значения [7]. В стандартной популяции средняя величина Z-скор равна нулю при величине стандартного отклонения, равной 1,0. Положительные величины Z-score говорят об увеличении антропометрических данных в сравнении со стандартом, а отрицательные — о его снижении. Используя данные показатели можно оценить тяжесть БЭН или гипотрофии. Дефицит массы тела считали по формуле:

$$\text{Дефицит массы} = \frac{D_{\text{масса}} - M_{\text{фактическая}}}{D_{\text{масса}}} \times 100\%,$$

где $D_{\text{масса}}$ - должная масса ребёнка для своего возраста

$M_{\text{фактическая}}$ - масса фактическая

Масса тела убывала в следующем порядке:

Первая группа: 11-20% ниже нормы

Вторая группа: 21-30% ниже нормы

Третья группа: выше 30%

Течение гипотрофии делится на следующие периоды:

- начальный период;
- периоды прогрессирования;
- стабилизации и выздоровления

По степени тяжести гипотрофия делится:

- на легкую (дефицит массы тела 10-20%);
- среднюю (дефицит массы тела 21-30%);
- тяжелую (дефицит массы тела 31% и более).

В зависимости от дефицита массы тела и показателя Z-score все исследуемые дети были разделены на 3 группы. Первую группу составили 28 детей с дефицитом массы тела равной -1 СО по показателю Z-score или с гипотрофией I степени. 40 детей с дефицитом массы тела равному -2 СО (гипотрофия 2 степени) вошли во вторую группу. Третью группу составили 35 детей с дефицитом массой тела -3СО и -4 СО, что соответствует гипотрофии 3 степени и токсико-дистрофической форме гипотрофии. В зависимости от степени гипотрофии дефицит массы колебался от 20 до 50% с центильными отклонениями до 7,7 соответственно возрастным параметрам.

Состояние подкожно-жировой клетчатки оценивали в следующей последовательности:

- на животе – уровень пупка
- на груди - у края грудной клетки, по передней аксиллярной линии
- на спине – под лопатками
- на конечностях – на внутренней задней поверхности бедра и плеча

Для оценки гармоничного и пропорционального физического развития использовали индекс Чулицкой. Расчет индекса упитанности Чулицкой проводили из расчета:

3 (три) окружности плеча + окружность бедра +окружность голени – длина тела.

Во время исследования окружностей плеча, бедра и голени сантиметровую лентой измеряли места наиболее развитых мышц, т.е.широких отделов данных частей в горизонтальной плоскости.

Критериями оценки степени тяжести гипотрофии были:

- дефицит массы тела
- степень истощения подкожно-жировой клетчатки
- состояние эластичности кожи, тургора тканей, мышечной массы
- психомоторное развитие
- иммунологическая реактивность

- изменения со стороны других органов и систем
- характер стула

Комплексное исследование пациентов состояло из следующих методов исследования:

- **Клинико-анамнестический метод**

Клинический осмотр проводился с помощью общепринятых методов: это антропометрия, пальпация, перкуссия, аускультация. При исследовании антропометрических показателей у детей оценивали окружность головы, грудной клетки, живота, плеч и бедер, а также толщину кожно-жировых складок в определенных точках. У детей младшего возраста важное значение придавали размерам окружности головы, количеству зубов и размеру родничка.

Анамнез матерей обследуемых детей включают исследование о социально-экономическом положении, материально-бытовых и биологическом факторах риска формирования гипотрофии. Эпидемиологические исследования выявили значительный недостаток в питании беременных женщин и кормящих матерей белка, витаминов А, С, цинка, йода, селена и других микроэлементов, что способствует высокой распространенности различных дефицитных состояний. Среди матерей исследуемой группы, достаточно часто выявлялись домохозяйки (60,8%) с низким уровнем образования (35,4% из них окончившие всего 9 классов средней школы). Особое внимание привлекает довольно высокий процент больных детей, которые проживают в малообеспеченных семьях (78,2%), при этом 91,4% детей с тяжелой гипотрофией родились от матерей с коротким интергенетическим интервалом.

Таблица 2.2. – Факторы риска развития гипотрофии

Факторы риска	Гипотрофия I ст.(n=28)	Гипотрофия II ст.(n=40)	Гипотрофия III ст.(n=35)	Q- критерий Кохрена
Гестозы I и II половины беременности	23 (82,1%)	36(90,0%)	33 (94,3%)	>0,05
Сопутствующие соматическии экстрагенитальные патологии у матери	11 (39,3%)	27(67,5%) $p_1<0,05$	35 (100,0%) $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	<0,001
Частые беременности и короткий интергенетический интервал	22 (78,6%)	34(85,0%)	32 (91,4%)	>0,05
Неблагоприятные материально- бытовые условия	9 (32,1%)	17(42,5%) $p_1>0,05$	34 (97,1%) $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	<0,001
Вредные привычки родителей	28 (100,0%)	36(90,0%)	33 (94,3%)	>0,05
Нерациональное вскармливание	10 (35,7%)	40(100,0%)	35 (100,0%)	-
Продолжительность грудного вскармливания до 6 месяцев	28 (100,0%)	15(37,5%) $p_1<0,001$	10 (28,6%) $p_1<0,001$ $p_2>0,05$	<0,001
Позднее введение прикормов	22 (78,6%)	36(90,0%) $p_1>0,05$	35 (100,0%) $p_1<0,01$ $p_2>0,05$	<0,05
Наличие очагов хронической инфекции	26 (92,9%)	40(100,0%)	35 (100,0%)	

Примечание: p_1 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми при гипотрофии I степени; p_2 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми при гипотрофии II степени (по критерию χ^2)

У 72,5% матерей с осложнённым течением беременности сочеталась экстрагенитальная патология (пиелонефрит, анемия, ожирение, зуб). Данное состояние тесно взаимосвязано с микронутриентной недостаточности у женщин детородного возраста в разных регионах Таджикистана и

сопровожаются дефицитными состояниями с проявлением зоба и анемии (31,2%). Другие члены семьи в 43,7% случаев страдали дефицитными анемиями. У 2\3 матерей выявили два и более патологических состояний (хронический пиелонефрит, патологию эндокринной системы) развивающихся на фоне несбалансированного и нерационального питания. Характер питания также играет основную роль в развитии гипотрофии у детей. Так, у детей с гипотрофией в 87,2% случаев выявлены ранний (с 2-3 месяцев) перевод на искусственное и смешанное вскармливание, использование неадаптированных молочных смесей, нерациональное и позднее введение прикорма (90,0% при гипотрофии средней тяжести ($p_1 < 0,01$) и 100,0% тяжелой степени ($p_2 > 0,05$) соответственно).

- **Цитохимический метод исследования**

Для выявления активности СДГ и митохондриальной а-ГФДГ в лимфоцитах периферической крови использована методика Нахласа (M. M. Nachlas) и др. в модификации Р. Н. Нарциссова. Цитохимическое исследование проведено на базе биохимической лаборатории ГУ Институт Гастроэнтерологии АМН РТ под руководством к.б.н. Шамсуддинова Ш.Н. Активность СДГ оценивали по количеству нерастворимого диформаза синего цвета, образующегося при реакции восстановления солей тетразолия.

- **Иммунологическое исследование**

При исследовании функционального состояния иммунной системы использовали иммунодиагностические тесты 1-го и 2-го уровней. Данное исследование было проведено на базе лаборатории «Асри XXI» под руководством иммунолога Ашуровой Р.А.

1. число лейкоцитов и анализ лейкоцитарной формулы провели на аппарате MicroCC – 20 plus;
2. исследование фагоцитарной функции нейтрофилов периферической крови: фагоцитоз частиц латекса с микроскопическим подсчетом фагоцитарного индекса (процентное содержание нейтрофилов,

вступивших в фагоцитоз, от общего числа их количества) и фагоцитарного числа (среднее содержание внутриклеточно расположенных частиц латекса в одном фагоците);

3. для определения клеточного и гуморального звена иммунитета использовали проточную цитометрию - метод исследования дисперсных сред в режиме поштучного анализа элементов дисперсной фазы по сигналам светорассеяния и флуоресценции. Количество популяций и субпопуляций лимфоцитов определяли данным методом с прямым иммунофлуоресцентным окрашиванием цельной крови. Использовали панели моноклональных антител (BD Becton Dickinson, США) и лизирующего/фиксирующего набора реагентов Immuno Prep (BD Becton Dickinson, США).

Определение фагоцитарной активности и фагоцитарного индекса также было осуществлено на базе биохимической лаборатории ГУ Института Гастроэнтерологии АМН РТ под руководством к.б.н. Шамсудинова Ш.Н.

Использовали цельную гепаринизированную кровь больных с гипотрофией в возрасте от 2 мес. до 2 лет. В качестве фагоцитирующих частиц использовали частицы латекса 1,5 мкм. Фагоцитоз с частицами латекса основан на поглощении частиц латекса нейтрофилами (адгезия, захват и полное поглощение). Лейкоциты, выделенные из периферической крови, смешивают с суспензией частиц латекса. 0,1 мл гепаринизированной крови инкубировали при температуре 37°C в пробирках с 0,1 мл суспензии латекса. Через 30 минут готовили мазки инкубационной смеси на стекле, фиксировали в пламени горелки и окрашивали 1% раствором метиленового синего. В готовых мазках подсчитывали процент нейтрофилов, поглотивших латекс. Просматривали 200 клеток не менее 3-х раз. По числу имеющегося в клетках латекса выводили индекс активности фагоцитоза: число разрушенных клеток умножали на процент фагоцитирующих клеток.

Для установления клеточного и гуморального звена иммунитета использовали проточную цитометрию - метод исследования дисперсных сред в режиме поштучного анализа элементов дисперсной фазы по сигналам светорассеяния и флуоресценции. Название метода связано с исследованием одиночных биологических клеток в потоке. Количество популяций и субпопуляций лимфоцитов определяли данным методом с прямым иммунофлюоресцентным окрашиванием цельной крови. Использовали панели моноклональных антител (BD Becton Dickinson, США) или зирующего/фиксирующего набора реагентов Immuno Prep (BD Becton Dickinson, США).

Иммунофенотип лимфоцитов по кластерам дифференцировки у больных с гипотрофией определяли следующим образом:

- CD 3 - маркер всех зрелых лимфоцитов
- CD 4 - маркер хелперов
- CD 8 - маркер цитотоксических лимфоцитов
- CD 16 - маркер естественных киллеров, его несут нейтрофилы, моноциты, макрофаги
- CD 20 - В-лимфоциты
- CD 25 - маркер активированных лимфоцитов
- CD4/CD 8 – иммунорегуляторный индекс
- CD 95- маркер апоптоза, индуцирует апоптоз

Кровь для изучения брали в утреннее время, до приема пищи. Кровь из локтевой вены брали по стандартной методике.

2.2. Статистическая обработка материала

Статистическую обработку результатов исследований проводили с помощью прикладной программы «Statistica 6.0», которая включала в себя в себя вычисление среднего значения (M) и стандартной ошибки (m). Для проведения анализа между различными группами наблюдения на первом этапе определялась нормальность распределения цифровых показателей с

использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Дальнейший статистический анализ проводился с использованием непараметрических методов статистической обработки. Множественные сравнения между группами проводились по H-критерию Крускала - Уоллиса, парные сравнения по U-критерию Манна – Уитни. Парные сравнения в зависимости от выборок проводились по T- критерию Вилкоксона. При сравнении частотных показателей использовались непараметрические методики хи-квадрат, в т.ч. с поправкой Йетса, критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Корреляционный анализ двух порядковых признаков проводился методом Тау Кендалла, значение коэффициента корреляции по модулю менее 0,25 указывало на слабую корреляционную связь, от 0,25 до 0,75 – на умеренную, более 0,75 - на сильную.

2.3. Клиническая характеристика обследованных детей, больных гипотрофией

Под нашим наблюдением находились 103 ребёнка с гипотрофией в условиях отделения детей раннего возраста ГУ НМЦ РТ, из них 57 мальчиков и 46 девочек, что составляет 55,3% и 44,7% соответственно. Все дети с гипотрофией прошли общеклинические методы исследования: антропометрия, гемограмма, биохимический анализ крови с определением фракции белков.

Группу исследования составили дети, находившиеся на стационарном лечении в отделении патологии детей младшего возраста и которые в плановом порядке были госпитализированы. Критерием исключения из группы исследования были:

- дети с острыми инфекционными воспалительными заболеваниями;
- тяжелые формы хромосомных и генетических заболеваний;
- врожденные пороки развития в стадии декомпенсации;
- первичные иммунодефицитные состояния;

Распределение больных по полу и возрасту представлено в таблице 2.2.

Отмечено некоторое преобладание девочек(55,3%) над мальчиками (44,7%). 14 (13,5%) детей родились недоношенными.

Таблица 2.3. - Распределение больных с гипотрофией по возрастным и половым особенностям (n=103)

Пол	Возраст (в мес.)					
	2-11		12-24		Всего	
	абс	%	абс	%	абс	%
мужской	21	20,4	25	24,3	46	44,7
женский	2827,2		29	28,1	5755,3	
Итого	49	47,6	54	52,4	103100,0	

Среди соматической патологии наиболее часто встречались анемии (58,9%), рахит, бронхиты, энтероколиты (45,3%), пневмонии (12%), сепсис. Следует особо отметить, что 63,1% детей с раннего возраста страдали дефицитной анемией.

Как видно из таблицы 2.3., наиболее частыми симптомами являются снижение аппетита(92,2%), снижение массы тела (100,0%), бледность и сухость кожных покровов (86,4%). С синдромом трофических расстройств были связаны следующие жалобы: у 103 (100,0%) детей наблюдалось истончение подкожно-жировой клетчатки, снижение тургора тканей, снижение массы тела у 103 (100,0%), позднее прорезывание зубов у 70 (68,0%), повышенная потливость у 66 (64,1%), облысение затылка у 60 (58,2%). Гипопротеинемические отёки наблюдались у 17 (16,5%), пупочная грыжа у 20 (19,4%) больных с гипотрофией равной -3 СО и -4 СО.

У 95 (92,2%) детей наблюдалось снижение аппетита, нарушение толерантности к пище, дисбактериоз 73 (70,9%) который чередовался с запором или поносом, диспептические расстройства 80 (77,7%), что связано с

синдромом пищеварительных нарушений. Задержка нервно- психического развития и речи 51 (49,5%), снижение эмоционального тонуса 81 (78,6%), нарушение терморегуляции 73 (70,9%), мышечная гипотония и дистония 69 (67,0%), нарушение сна являются симптомами синдрома дисфункции нервной системы.

Таблица 2.4.- Коморбидные заболевания и состояние у детей с различными степенями гипотрофии

Нозологические формы заболевания	Гипотрофия I степени (n=28)	Гипотрофия II степени (n=49)	Гипотрофия III степени (n=35)	Q- критерий Кохрена
Слабость, вялость	11 (39,3%)	42 (85,7%) $p_1 < 0,001$	35 (100,0%) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	$< 0,001$
Снижение аппетита	24 (85,7%)	46 (93,9%)	35 (100,0%)	$> 0,05$
Задержка нервно-психического развития и речи	3 (10,7%)	15 (30,6%) $p_1 < 0,05^*$	32 (91,4%) $p_1 < 0,001^*$ $p_2 < 0,001$	$< 0,001$
Нарушение терморегуляции	4 (14,3%)	10 (20,4%) $p_1 > 0,05^*$	33 (94,3%) $p_1 < 0,001^*$ $p_2 < 0,001$	$< 0,001$
Снижение массы тела	28 (100,0%)	49 (100,0%)	35 (100,0%)	
Диспепсические расстройства	19 (67,9%)	38 (77,6%)	30 (85,7%)	$> 0,05$
Дисбактериоз	21 (75,0%)	47 (95,9%) $p_1 < 0,01$	35 (100,0%) $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	$< 0,01$
Бледность и сухость кожных покровов	24 (85,7%)	48 (98,0%) $p_1 < 0,05$	35 (100,0%) $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	$< 0,05$
Позднее прорезывание молочных зубов	19 (67,9%)	46 (93,9%) $p_1 < 0,01$	35 (100,0%) $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	$< 0,01$
Повышенная потливость	26 (92,9%)	49 (100,0%)	35 (100,0%)	
Облысение затылка	6 (21,4%)	24 (49,0%) $p_1 < 0,05^\#$	28 (80,0%) $p_1 < 0,001^\#$ $p_2 < 0,01$	$< 0,001$

Продолжение таблицы

Пупочная грыжа	1 (3,6%)	3 (6,1%) $p_1 > 0,05^*$	18 (51,4%) $p_1 < 0,001^*$ $p_2 < 0,001^*$	<0,001
Отёки	0 (0,0%)	4 (8,2%)	13 (37,1%) $p_2 < 0,01^*$	
Снижение общей резистентности	10 (35,7%)	44 (89,8%) $p_1 < 0,001$	35 (100,0%) $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	<0,001
Систолический шум на верхушке	8 (28,6%)	28 (57,1%) $p_1 < 0,05^\#$	32 (91,4%) $p_1 < 0,001^\#$ $p_2 < 0,001$	<0,001
Мышечная дистония	18 (64,3%)	42 (85,7%) $p_1 < 0,05$	35 (100,0%) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	<0,01
Истончение подкожно-жировой клетчатки	28 (100,0%)	49 (100,0%)	35 (100,0%)	
Снижение тургора тканей	4 (14,3%)	45 (91,8%) $p_1 < 0,001^*$	35 (100,0%) $p_1 < 0,001^*$ $p_2 < 0,05$	<0,001
Нарушение сна	19 (67,9%)	49 (100,0%) $p_1 < 0,001$	33 (94,3%) $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$	<0,01

Примечание: p_1 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми при гипотрофии I степени; p_2 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми при гипотрофии II степени (по критерию χ^2 , # - с поправкой Йетса; * - по точному критерию Фишера)

С синдромом нарушения гемопоза были связаны следующие симптомы: бледность и сухостькожных покровов 89 (86,4%), систолический шум на верхушке 76 (73,8%), снижение общей резистентности 75 (72,8%).

По общему состоянию пациенты были распределены по 3 группам.

Первую группу составили 28 детей с гипотрофией I степени (- 1 СО). Состояние детей удовлетворительное, отмечалось снижение эластичности кожи и некоторая её бледность, умеренное снижение аппетита (56,3%), наблюдалось истончение подкожно-жировой клетчатки на уровне пупка, грудной клетке (88%). Толерантность ЖКТ к пище не была нарушена. Индекс Чулицкой был равен $12,68 \pm 1,21$, что ниже возрастных показателей на

19,5%. Психомоторное развитие соответствовало возрасту, однако у 18% детей наблюдались беспокойство и раздражительность. Рост детей первой группы соответствовал показателям здоровых детей. Функция секреции ЖКТ соответствовала норме, у 6% детей выявлен дисбактериоз 1 степени, а в 94% случаев показатели кишечной микрофлоры соответствовали нормальным значениям. У 14 (50%) из госпитализированных был диагностирован бронхит с обструктивным компонентом, 10 (35%) очаговые пневмонии, 4 (14%) энтероколиты вызванные *E.coli* и *Staf. faecalis*.

Во вторую группу входили 40 детей с гипотрофией -2 СО по показателю Z-score. Отмечались снижение эластичности кожи, бледность и сухость кожных покровов, тургор мягких тканей, подкожно - жировой слой отсутствовал на животе, груди, спине, был истончен на нижних, затем на верхних конечностях, сохранен на лице (98%). Индекс Чулицкой был равен $5,22 \pm 0,77$. Также выявлялись мраморность и шелушение кожи, ломкость ногтей и волос, которые являются признаками полигиповитаминоза. Синдрома трофических расстройств сопровождался признаками рахита: повышенная потливость, размягчение краев большого, облысение затылка, мышечная гипотония, сколиоз, позднее прорезывание зубов. Снижение эмоционального тонуса и активности ребёнка проявлялись в виде слабости, вялости, апатии. Задержка нервно-психического, двигательного развития и речи наблюдалась у большинства (51%) детей данной группы. Отставание в росте на 2-4 см наблюдалось у большинства (89%) больных. Снижение общей резистентности проявлялась частыми эпизодами ОРВИ, длительное, затяжное и атипичное течение заболеваний. В связи с уменьшением толерантности к пище аппетит снижен выражено, у 41% детей рвота после приема пищи, наблюдалось функциональное нарушение ЖКТ (83%) в виде запора (23%) и диареи (60%). Терморегуляция была нарушена, конечности были холодными. В данной группе частота очаговой и очагово-сливной формы пневмонии составила 75% , сепсис был диагностирован у 3 (7,5%) детей.

Третью группу составили 35 больных. Состояние было тяжелое, внешний вид больных характеризовался крайней степенью истощения. Вид ребёнка напоминал скелет, обтянутый сухой, шелушащейся и резко истонченной кожей бледно-серого цвета, наблюдалась полная утрата тургора мягких тканей. Кожа легко собиралась в складки, не расправлялась, свисала на ягодицах и бедрах. Лицо «старческое», морщинистое, треугольной формы, преобладал мозговой череп. Подкожно - жировой слой не обнаруживался на животе, груди, спине, верхних и нижних конечностях, комочки Биша отсутствовали (100%). Индекс Чулицкой был равен 0. Наблюдались признаки кальцийпенического варианта рахита, которые характеризовались преобладанием остеомаляции над остеоидной гиперплазией. Наблюдались грубые изменения скелета в виде размягчения с односторонним уплощением затылка - краниотабеса, податливость и деформации грудной клетки: «грудь сапожника» или «куриная грудь», втяжение и углубление по ходу прикрепления диафрагмы – «гаррисонова борозда», искривление ног О и Х образного вида. Рост больных был ниже на 7-10 см от средних возрастных показателей здоровых детей. Отмечалась утрата ранее приобретенных навыков нервно-психического развития (89%), дети были апатичны. В связи с развитием эксикоза наблюдаются западение большого родничка, глазных яблок, сухость конъюнктивы и роговицы, яркие губы – «хейлит» с трещинами в углах рта - «рот воробья», язык лакированный. Дыхание поверхностное, иногда отмечалась апноэ (31%). Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечались брадикардия, артериальная гипотония. Тоны сердца при аускультации ослабленные, глухие, выслушивался систолический шум на верхушке сердца. Терморегуляция нарушена у 67% детей, отмечается гипотермия (98%), обычно температура тела зависела от температуры окружающей среды и ребёнок быстро охлаждался. Живот вследствие вздутия увеличен в объёме, истончена передняя брюшная стенка, визуализировались петли кишечника, запоры чередовались с мыльно-известковыми испражнениями. Сильно нарушена толерантность к еде, нарушены белковый,

углеводный и липидный обмен. Дисбактериоз III степени. Мочеиспускание редкое, малыми порциями, стул «голодного характера». У большинства детей исследуемой группы была рвота (71%), срыгивание (65%), что связано с дискинетическими расстройствами. В данной группе частота пневмоний составила 71% (25 детей), энтероколиты различной этиологии (57%), сепсис 17% случаев среди госпитализированных детей в стационар.

Итак, анализируя клинические особенности гипотрофии в Республике Таджикистан, выявлено, что в структуре данной патологии преобладает экзогенная форма. Являясь последствием несбалансированного обеспечения детского организма макро и микронутриентами, гипотрофия приводит к глубоким нарушениям обменных процессов, отражаясь на психомоторном и физическом развитии растущего организма.

Глава 3. Результаты исследования

3.1. Некоторые показатели гемограммы у детей с гипотрофией

Для определения изменений со стороны показателей гемограммы нами изучены показатели общего анализа крови.

Выявлено, что в I группе детей в гемограмме отмечались следующие изменения: количество эритроцитов $3,4 \pm 0,01 \times 10^{12} / \text{л}$, гемоглобин $97,5 \pm 0,5 \text{ г/л}$; цветовой показатель $0,75 \pm 0,07$. Был выявлен анизоцитоз и пойкилоцитоз у 3 больных. Другие показатели гемограммы были без выраженных изменений.

Данные периферической крови больных со средней степенью тяжести гипотрофии отображали следующее: эритроциты – $3,1 \pm 0,04 \times 10^{12} / \text{л}$, гемоглобин – $80,1 \pm 0,4 \text{ г/л}$, цветной показатель – $0,68 \pm 0,06$. Умеренно выраженные анизо- и пойкилоцитоз эритроцитов выявлены у 13 больных данной группы. Одновременно у детей III группы в периферической крови количество эритроцитов было $2,2 \pm 0,02 \times 10^{12} / \text{л}$, гемоглобин $54,5 \pm 0,5 \text{ г/л}$, цветной показатель $0,6 \pm 0,02$. Анизо- и пойкилоцитоз эритроцитов отмечались у 91,4% больных с гипотрофией тяжелой степени.

Сравнивая показатели гемограммы, выявлено, что средняя концентрация гемоглобина в пределах возрастной нормы достоверно различалась у детей исследуемых групп ($p < 0,001$). Анемия легкой и средней степени тяжести обнаружена в 2,5 раза чаще у детей 1-ой и 2-ой группы ($p < 0,001$), кроме того тяжелая степень анемии была свойственна для детей с гипотрофией средней тяжести и тяжелой степенью. По мере снижения массы тела с повышением степени тяжести гипотрофии имеется тенденция к падению концентрации эритроцитов до $2,2 \pm 0,02$ при третьей степени гипотрофии ($p < 0,001$), что свидетельствует о развитии анемии у детей с гипотрофией в результате нарушения гемопоэза (таблица 3.1.).

Таблица 3.1. - Некоторые показатели гемограммы у детей с гипотрофией (n=103)

Показатели	Контроль-ная группа (n=30)	Гипотрофия 1 степени (n=28)	Гипотрофия 2 степени (n=40)	Гипотрофия 3 степени (n=35)	P (ANOVA)
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	4,5 \pm 0,02	3,4 \pm 0,01 $p_1 < 0,001$	3,1 \pm 0,04 $p_1 < 0,001$	2,2 \pm 0,02 $p_1 < 0,001$	<0,001
Гемоглобин (г/л)	130,0 \pm 0,3	97,5 \pm 0,5 $p_1 < 0,001$	80,1 \pm 0,4 $p_1 < 0,001$	54,5 \pm 0,5 $p_1 < 0,05$	<0,001
ЦП	0,9 \pm 0,05	0,75 \pm 0,07 $p_1 < 0,05$	0,65 \pm 0,05 $p_1 < 0,001$	0,6 \pm 0,02 $p_1 < 0,001$	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между исследуемыми группами (ANOVA Краскела-Уолеса); p_1 - статистическая значимость различия показателей по сравнению контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни)

3.2. Показатели белков и их фракций в крови у детей с гипотрофией

Важной физиологической константой является белковый спектр крови, существенно зависящий от характера питания и имеющей значение для эффективной метаболической активности иммунокомпетентных клеток (28).

Исследование содержания белков и белковых фракций крови показали (таблица 3.2.), что у больных первой группы средний уровень общего белка, коэффициента соотношения альбуминов в принципе не отличались от соответствующих показателей здоровых детей, но для них характерна тенденция к снижению. Общее количество α , β , γ глобулинов практически не отличалось от таких же показателей в группе здоровых детей.

Таблица 3.2. - Показатели белков и их фракций в крови у детей с гипотрофией (n=86)

Степень гипотрофии	Общий белок (г/л)	Альбумины (%)	Глобулины			
			α 1	α 2	β	γ
Контрольная n=30	57,56±2,75	35,09±1,67	2,19±0,15	7,55±0,71	7,81±0,66	7,5±0,73
I степень n=20	56,5±1,94 p ₁ >0,05	34,9±1,14 p ₁ >0,05	2,18±0,08 p ₁ >0,05	7,52±0,44 p ₁ >0,05	7,7±0,73 p ₁ >0,05	7,3±0,56
II степень n=24	51,1±1,63 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	32,1±0,94 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	2,12±0,04 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	7,3±0,12 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	7,1±0,17 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	7,0±0,21
III степень n=42	46,6±2,31 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,01	29,3±0,71 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	2,0±0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,01 p ₃ <0,01	6,9±0,09 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,001	6,7±0,08 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05 p ₃ <0,01	6,5±0,03
p	<0,001	<0,01	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между всеми группами детей (H-критерий Крускала-УоллисаANOVA); p₁ – статистическая значимость различий показателей по сравнению с таковыми у детей с гипотрофией I степени; p₂ – статистическая значимость различий показателей по сравнению с таковыми у детей с гипотрофией II степени (p₁-p₂ – по U-критерию Манна-Уитни)

В то же время у детей второй и третьей групп наблюдалось место достоверное понижение общего содержания белка крови, что свидетельствует о катаболической направленности белкового обмена. Коэффициент соотношения альбуминов к глобулинам был нарушен. Диспротеинемия проявлялась за счёт понижения уровня их мелкодисперсной фракции и γ - глобулинов (p<0,05), что говорит об угнетении гуморального звена специфического иммунитета и подтверждается большей частотой присоединения интеркуррентных заболеваний у данной категории детей.

Средний уровень общего белка достоверно был снижен по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы. Средний показатель альбуминово-глобулинового коэффициента существенно был снижен как за счёт альбуминовой, так и глобулиновой фракций. Уровень γ -глобулинов была достаточно ниже по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о подавленности гуморального звена иммунитета.

3.3.Состояние электролитного баланса у детей с гипотрофией

Исследование электролитного состава крови показало, что у больных I группы с гипотрофией среднее содержание К в практически не отличалось от таких же показателей контрольной группы ($p>0,05$). У больных II группы среднее содержание К в сыворотке крови было достаточно ниже ($p<0,05$) в сравнении с этой величиной в контрольной группе (таблица 3.3.), а показатель средней концентрации Na в сыворотке крови детей имел тенденцию к снижению. Средние значения концентрации К ($p>0,05$) и Na ($p<0,05$) в сыворотке крови детей с гипотрофией II степени были несколько ниже по сравнению с этими же показателями больных I группы ($p>0,05$). У пациентов с гипотрофией III степени выявлено существенное снижение содержания К ($p<0,001$) и Na ($p<0,05$) в сыворотке крови.

Среднее значение Са и Р в сыворотке крови у большинства больных (70%) I группы имело тенденцию к снижению по сравнению с такими же показателями контрольной группы. В то же время с тем, у больных II группы уровень Са в сыворотке крови был заметно ниже с аналогичными показателями контрольной группы ($p<0,05$), тогда как у всех больных с гипотрофией III степени (100%) обнаружили значительное уменьшение концентрации Са и умеренное снижение Р ($p<0,001$; $p>0,05$ соответственно), в крови по сравнению с аналогичными данными контрольной группы.

Таблица 3.3. - Средние показатели электролитов сыворотки у детей с гипотрофией (ммоль\л)

Показатели Группа больных	K	Na	Ca	P
Контрольная (n=30)	4,1±0,10	137±2,25	2,12±0,023	1,45±0,02
I степень n=10p	4,1±0,01 >0,05	136±1,8 >0,05	2,02±0,04 >0,05	1,47±0,01 >0,05
II степень n=24pp1	3,8±0,006<0,05<0,05	131±0,4 <0,05<0,05	1,88±0,007 <0,05<0,05	1,44±0,01 >0,05 >0,05
III степень n=11	3,42±0,008	128±1,5	1,75±0,005	1,38±0,02
p	<0,001	<0,001	<0,05	<0,05
p1	<0,001	<0,001	<0,05	<0,05
p2	<0,05	<0,05	<0,001	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между всеми группами детей (H-критерий Крускала-УоллисаANOVA); p₁ – статистическая значимость различий показателей по сравнению с таковыми у детей с гипотрофией I степени; p₂ – статистическая значимость различий показателей по сравнению с таковыми у детей с гипотрофией II степени (p₁-p₂ – по U-критерию Манна-Уитни)

Следовательно, выявленные нами изменения позволяют гипотрофию рассматривать как состояние, ассоциированное с комплексом патологических проявлений, таких как клинико-метаболических нарушений, угнетение гемопоэза, нарушение водно-электролитного баланса и гипопротеинемия с диспротеинемией.

3.4. Состояние иммунного статуса у детей с гипотрофией

3.4.1. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у детей с гипотрофией

Для определения клеточного звена иммунитета у детей при гипотрофии осуществлено изучение иммунофенотипа лимфоцитов периферической крови. Средние величины субпопуляций лимфоцитов у детей при гипотрофии описаны в таблице 3.4.

Исследование клеточного иммунитета выявило, что у детей I группы показатели Т-лимфоцитов и их субпопуляций (CD3, CD4, CD8, CD25, CD4/CD8, CD20, CD25, CD95 и CD16) сильно не отличались от соответствующих данных группы здоровых детей, но характеризовались снижением, в частности лимфоцитов с иммунофенотипами CD4. У больных с гипотрофией средней степени тяжести (II группа) выявили заметное снижение средних показателей Т-лимфоцитов с иммунологическими маркерами (CD4, CD8, CD16) по сравнению с аналогичными показателями I группы ($p < 0,001$).

В группе больных с гипотрофией тяжелой степени (III группа) отмечалось существенное снижение всех показателей (CD4, CD8, CD16) и их субпопуляций в сопоставлении с I группой ($p < 0,001$). При сравнении средних показателей Т-лимфоцитов с рецепторами CD4, CD8 и CD16 (рис.2) у больных III группы с соответствующими данными больных с легкой и средней степенью тяжести гипотрофии выявлена статистически достоверная разница ($p < 0,001$).

Показатели иммунологических тестов свидетельствуют о нарушениях со стороны специфического иммунитета, выражающихся в депрессии клеточного механизма защиты, которые проявлялись уменьшением числа Т-хелперов.

Таблица 3.4. - Средние показатели клеточного иммунитета у детей с гипотрофией (n=84)

Показатели иммуннограммы	Контрольная группа (n=30)	I гр. (-1 CO) (n=22)	II гр. (-2CO) (n=25)	III гр. (-3CO; -4CO) (n=37)	P
CD 3	52,2±0,2	48,5±0,2	37,1±0,2 p ₁ <0,001	27,7±0,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
CD 4	37,6±0,1	30,5±0,2	20,2±0,3 p ₁ <0,001	14,9±0,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
CD 8	18,5±0,2	15,5±0,3	13,3±0,1 p ₁ <0,001	10,3±0,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
CD 25	20,2±0,2	16,6±0,2	16,4±0,1 p ₁ >0,05	11,1±0,2 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
CD 4/CD 8	2,0±0,01	1,97±0,1	1,52±0,02 p ₁ <0,001	1,44±0,02 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	<0,001
CD 20	25,2±0,2	17,7±0,2	12,9±0,1 p ₁ <0,001	9,6±0,2 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
CD 95	30,2±0,4	20,6±0,3	17,7±0,2 p ₁ <0,001	15,8±0,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
CD 16	12,8±0,1	11,0±0,3	9,1±0,1 p ₁ <0,001	7,2±0,2 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между всеми группами детей (H-критерий Крускала-Уоллиса ANOVA); p₁ – статистическая значимость различий показателей по сравнению с таковыми у детей с гипотрофией I степени; p₂ – статистическая значимость различий показателей по сравнению с таковыми у детей с гипотрофией II степени (p₁-p₂ – по U-критерию Манна-Уитни)

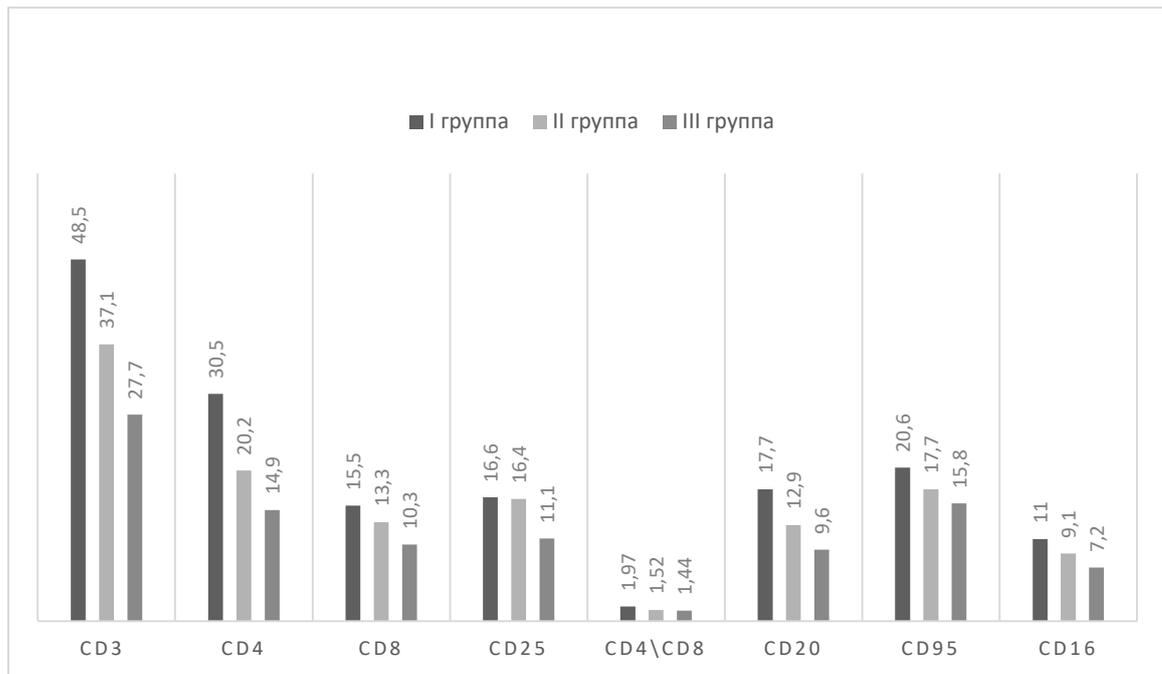


Рисунок 3.1.- Содержание Т - лимфоцитов и их субпопуляций у детей с гипотрофией

Наряду с этим, в двух группах исследования, т.е. у детей с умеренной и тяжелой степенью гипотрофии, индекс иммунологической реактивности - индекс соотношения Т – хелперов (CD4) к Т – супрессорам (CD8) - CD4/CD8 или иммунорегуляторный индекс существенно отличался от этих же показателей группы с гипотрофией лёгкой степени ($p < 0,001$), что говорит о снижении иммунорегуляторных механизмов у данной категории детей с гипотрофией и указывает на наличие признаков формирования вторичных иммунодефицитов. В то же время у детей II и III групп обнаружено снижение содержания в периферической крови Т-лимфоцитов с маркёром CD95, говорящее о снижении процесса апоптоза у этой группы детей ($p < 0,001$). Выявлено, что у детей с легкой степенью гипотрофии показатели Т-лимфоцитов и их субпопуляций (CD4, CD8, CD16) оказались в диапазоне нормальных значений, но отмечалась некоторая тенденция к их снижению. В то же время выявили, что у больных со II и III степенью гипотрофии данные показатели были достаточно ниже в сравнении с аналогичными показателями здоровых детей, что свидетельствует о подавлении Т-

лимфоцитов с хелперной, супрессорной и киллерской активностью у детей при гипотрофии. Данное состояние диктует необходимость подключения препаратов с иммунокорригирующим эффектом в комплексном лечении детей с хроническим расстройством питания.

При исследовании содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови (таб. 3.5) установлено, что уровень IgA, M, G у больных с первой степенью гипотрофии практически не имели различий от подобных данных группы, где были здоровые дети ($p > 0,05$), что подтверждается меньшей частотой интеркуррентных болезней у этой группы больных.

Таблица 3.5. - Показатели гуморального иммунитета у детей с гипотрофией (n=84)

Группа	N р	IgA, г/л	IgM, г/л	IgG, г/л
Контрольная	30	4,01±0,01	2,11±0,01	12,34±0,11
I степень	22 р ₁	3,88±0,05 >0,05	1,84±0,06 >0,05	12,96±0,09 >0,05
II степень	25 р ₁ р ₂	3,01±0,01 <0,001 <0,001	1,68±0,02 <0,001 >0,05	11,44±0,04 <0,001 <0,001
III степень	37 р ₁ р ₂ р ₃	1,99±0,01 <0,001 <0,001 <0,001	1,33±0,01 <0,001 <0,001 <0,001	8,92±0,11 <0,001 <0,001 <0,001
р		<0,001	<0,01	<0,001

Примечание: р – статистическая значимость различий показателей между всеми группами детей (H-критерий Крускала-Уоллиса ANOVA); р₁ – статистическая значимость различий показателей по сравнению с контрольной группой (по U-критерию Манна-Уитни); р₂ – статистическая значимость различий показателей по сравнению с таковыми у детей с гипотрофией I степени; р₃ – статистическая значимость различий показателей по сравнению с таковыми у детей с гипотрофией II степени (по U-критерию Манна-Уитни).

Тогда как у больных с умеренной гипотрофией (-2 CO) было выявлено достоверное понижение средних показателей Ig A, M, G в сыворотке крови в

сопоставлении со здоровыми детьми, и больных детей с лёгкой степенью гипотрофии ($p < 0,001$). У данной категории детей была высокая заболеваемость различными сопутствующими соматическими патологиями.

При исследовании содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови у детей с тяжелой степенью гипотрофии выяснилось, что средние значения содержания иммуноглобулинов Ig A, M, G были значимо низкими по сравнению с такими же показателями группы детей с легкой и средней степенью гипотрофии.

В результате угнетения иммунного ответа показатели иммунорегуляторного индекса снизились за счет снижения показателей Т-хелперов, НК-клеток и показателей апоптоза (CD95).

Таким образом, средние показатели Ig A, M, G у детей с легкой степенью гипотрофии в принципе не различались от соответствующих данных детей контрольной группы. Однако средняя концентрация иммуноглобулинов Ig A, M, G у детей с умеренной и тяжелой степенью гипотрофии была достоверно ниже по сравнению с аналогичными показателями детей контрольной группы.

При проведении корреляционного анализа (рисунок 3.2.) обнаружили существенную зависимость ($r=0,4-0,9$) между показателями красной крови и Hb, Ht, ЦП, протеинограммы и показателями гуморального иммунитета, что свидетельствует о наличии высокой взаимообусловленности между показателями белкового гомеостаза с гематологическими, иммунологическими параметрами, т.е. по мере снижения уровня концентрации белка в крови, наблюдалось синхронное уменьшение уровня гемоглобина по отношению к сывороточным иммуноглобулинам (Ig A, M, G).

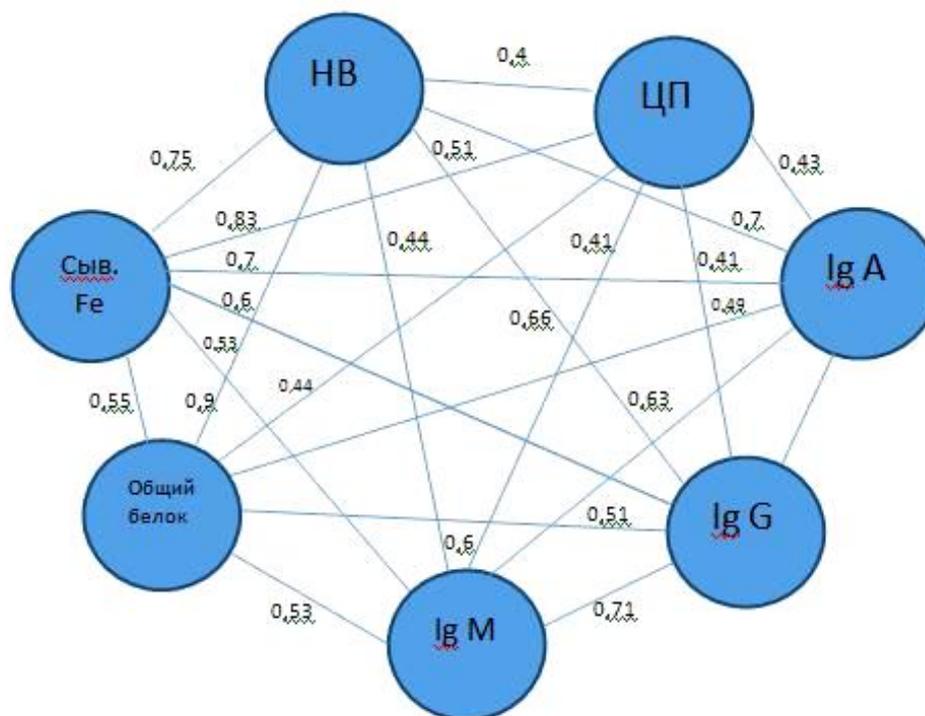


Рисунок 3.2. - Корреляционная взаимосвязь между показателями протеинограммы, иммунограммы и гемограммы у детей с гипотрофией

Таким образом, итоги нашего исследования свидетельствуют, о том что у пациентов со средней и тяжелой степенью гипотрофии средние показатели гуморального иммунитета (Ig A, M,G) оказались значимо снижены в сопоставлении с аналогичными показателями детей контрольной группы, что указывает на подавление гуморального иммунитета у детей при данном хроническом расстройстве питания.

3.4.2. Состояние фагоцитарной активности и фагоцитарного индекса у детей при гипотрофии

С целью исследования неспецифического иммунитета определили фагоцитоз и фагоцитарный индекс нейтрофилов периферической крови всем детям (n=103), находившимся под нашим наблюдением. Средние величины фагоцитарной активности и фагоцитарного индекса представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6. - Показатели неспецифического иммунитета (n=103)

Группа	Фагоцитарная активность (%)	Фагоцитарный индекс м\с
Контрольная группа (n=20)	75,68±2,87	5,89±0,12
I(легкая степень гипотрофии) (n=20)	71,5±3,05 p ₁ >0,05	4,9±0,6 p ₁ >0,05
II(гипотрофия средней тяжести) (n=22)	54,5±2,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	3,8±0,4 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
III (гипотрофия тяжелой степени) (n=30)	38,4±0,6 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	2,8±0,07 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,01
p	<0,001	<0,01

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между всеми группами детей (H-критерий Крускала-Уоллиса ANOVA); p₁ – статистическая значимость различий показателей по сравнению с таковыми у детей с гипотрофией I степени; p₂ – статистическая значимость различий показателей по сравнению с таковыми у детей с гипотрофией II степени (p₁-p₂ – по U-критерию Манна-Уитни)

Согласно вышеизложенной таблице у детей с гипотрофией легкой степени показатели фагоцитарной активности и фагоцитарного индекса нейтрофилов по сути не различались от таких же показателей группы здоровых детей (p>0,05). Однако в группе больных со средней степенью тяжести гипотрофии показатели фагоцитоза и фагоцитарной активности нейтрофилов имели значимую склонность к уменьшению (p<0,001). В то же время в группе больных с гипотрофией тяжелой степени показатели фагоцитоза и фагоцитарного индекса нейтрофилов были значительно низкими в сопоставлении (рисунок 3.3) с такими же показателями контрольной группы (p<0,001). Сравнивая средние показатели фагоцитоза и фагоцитарного индекса нейтрофилов между группами, выяснилось, что у больных с гипотрофией средней тяжести и тяжелой степенью эти показатели были достоверно низкими по сравнению с такими же показателями группы детей с гипотрофией легкой степени.

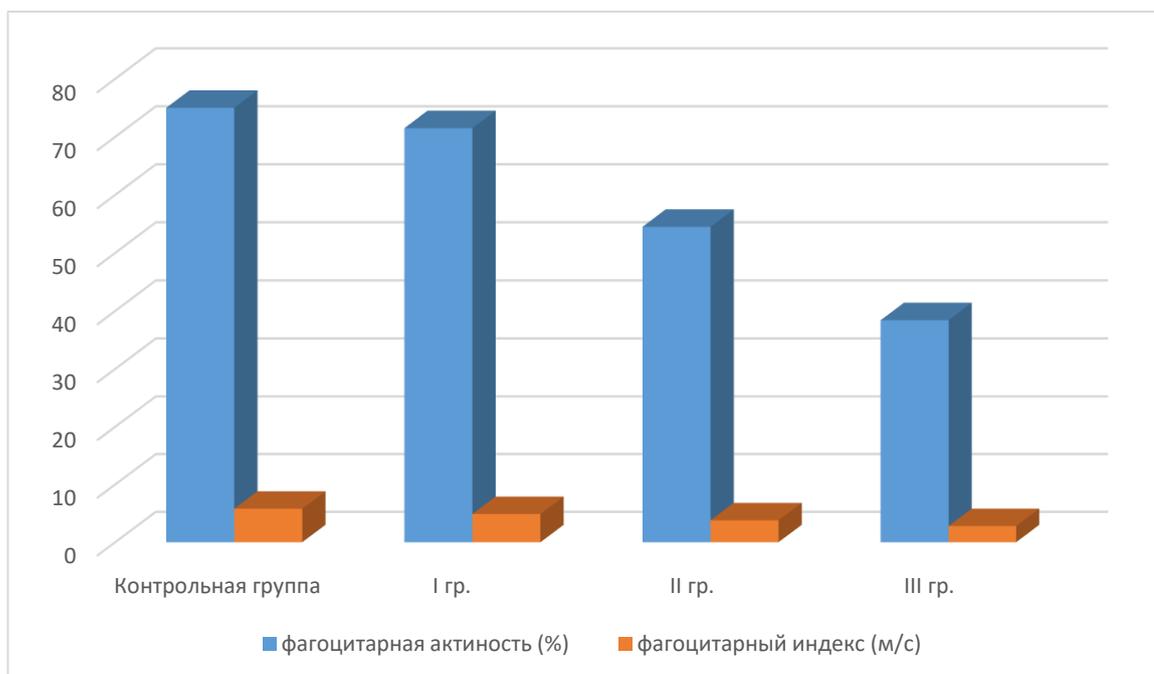


Рисунок 3.3. -Показатели фагоцитарной активности и фагоцитарного индекса у детей с гипотрофией

Таким образом, индекс стимуляции нейтрофилов периферической крови был достоверно ниже во второй и третьей группах, а в первой снизился незначительно относительно значений в контрольной группе. Нейтрофилы становятся не в состоянии метаболизировать свой эффекторный потенциал и активно отвечать развитием «респираторного взрыва» наработкой активных форм кислорода.

Для выяснения дисбаланса между показателями специфического и неспецифического иммунитета проведен корреляционный анализ, который выявил высокую степень взаимосвязи между показателями специфического иммунитета и показателями фагоцитарной активности и фагоцитарного индекса нейтрофилов. Полученные нами результаты показали, что у детей нарастание дефицита массы тела и деструктивные изменения слизистой оболочки ЖКТ коррелируют с дискоординацией энергетических процессов в лимфоцитах CD3 ($r=0,96$).

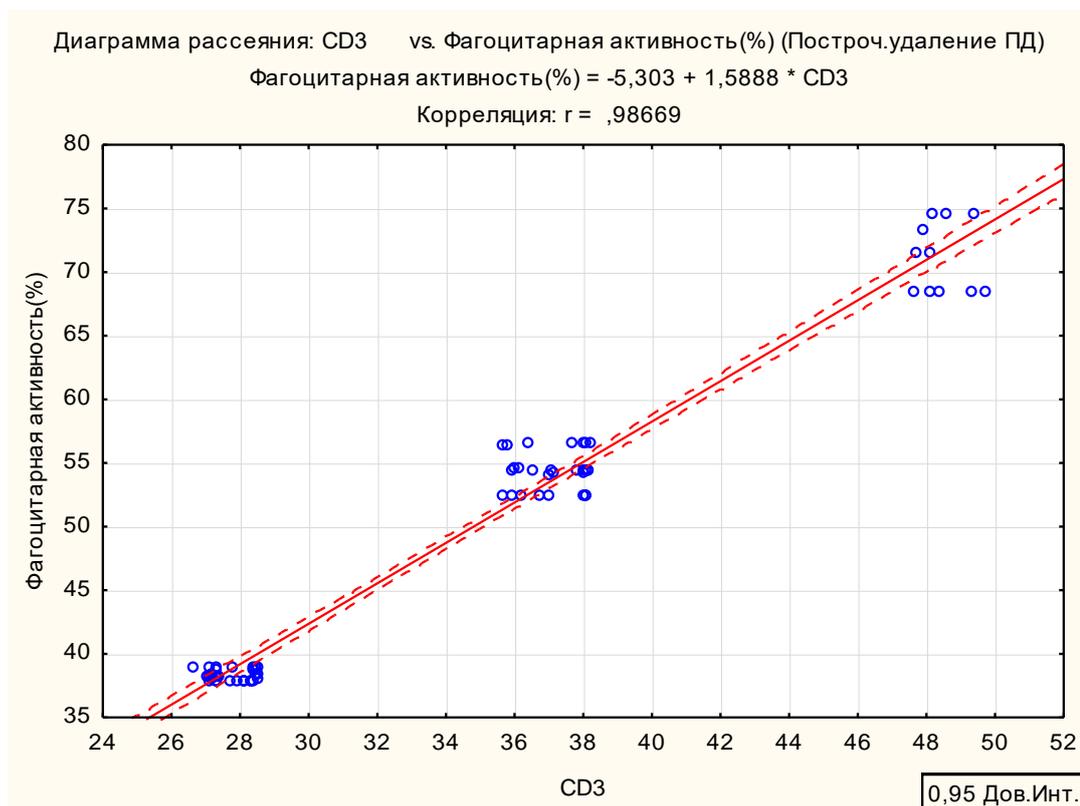


Рисунок 3.4. – Корреляционная взаимосвязь между показателями CD3 и фагоцитарной активностью нейтрофилов

Выявлено, что у детей при гипотрофии средней тяжести и тяжелой степени наблюдалось синхронное снижение показателей Т- лимфоцитов и их субпопуляций IgA, IgM, IgG и показателей фагоцитарной активности и фагоцитарного индекса выявлена сильная корреляция($r=0,98$), ($r=0,84$), ($r=0,93$) (рисунок 3.5.;3.6.;3.7.) соответственно.

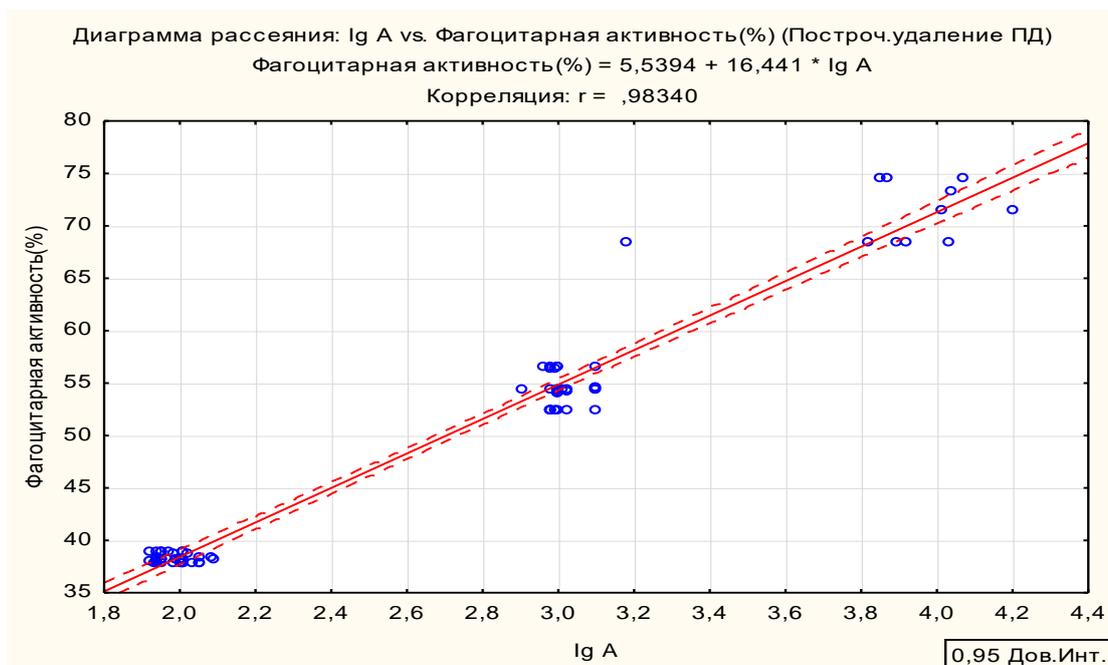


Рисунок 3.5. – Корреляционная взаимосвязь между показателями IgA и фагоцитарной активностью нейтрофилов

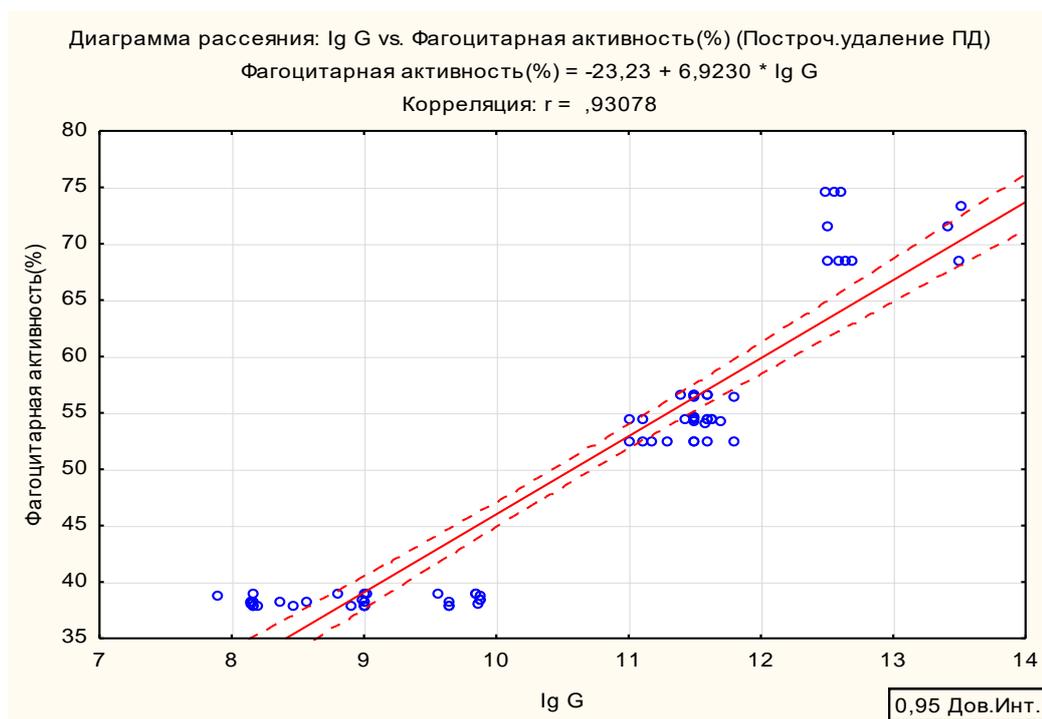


Рисунок 3.6. – Корреляционная взаимосвязь между показателями IgG и фагоцитарной активностью нейтрофилов

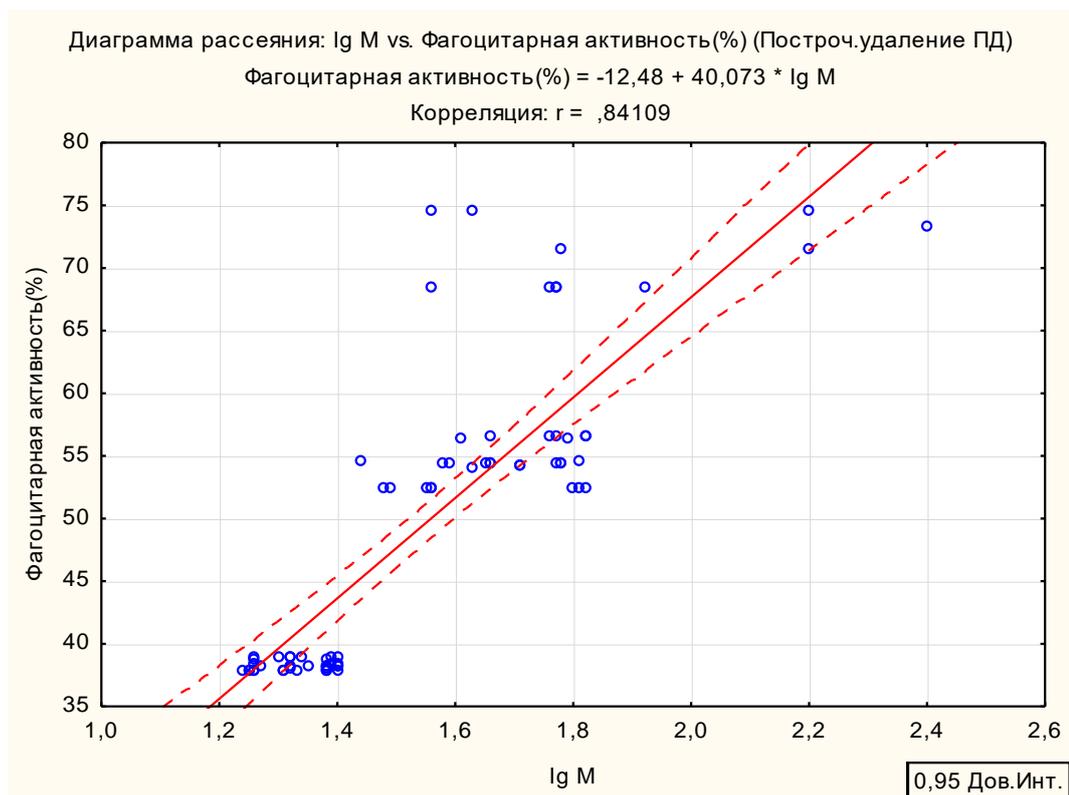


Рисунок 3.7. – Корреляционная взаимосвязь между показателями IgM и фагоцитарной активностью нейтрофилов

Таким образом, угнетение показателей специфического и неспецифического иммунитета свидетельствует о высокой взаимосвязи между показателями клеточного, гуморального иммунитета и фагоцитарной активностью нейтрофилов периферической крови.

3.4.3. Состояние ферментного статуса лимфоцитов у детей при гипотрофии

С целью определения ферментативной активности клеток крови проведено цитохимическое исследование у 103 детей с гипотрофией всех степеней тяжести. Выявили активность ферментов энергетического обмена: СДГ (сукцинатдегидрогеназы) и α -ГФДГ (альфа-глицерофосфатдегидрогеназы). Ферментный статус лимфоцитов расценивался по показателю средней активности фермента (Q).

Таблица 3.7. - Цитохимические показатели детей с гипотрофией (n=103)

Показатель	Контрольная группа (n=30)	I группа (гипотрофия легкой степени) (n=20)	II группа (гипотрофия средней тяжести) (n=22)	III группа (тяжелая степень гипотрофии) (n=30)
СДГ	17,46±0,02	14,86±0,03 p<0,001	11,53±0,04 p<0,001	9,51±0,05 p<0,001
α-ГФДГ	12,78±0,02	10,68±0,03 p<0,001	8,52±0,04 p<0,001	6,84±0,03 p<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей по сравнению с контрольной группой

Согласно таблице 3.7., в группе детей с гипотрофией легкой степени тяжести обнаружено некоторое снижение активности СДГ и α-ГФДГ по сравнению с соответствующими показателями контрольной группы. В группе больных с гипотрофией средней степени тяжести обнаружилось значимое снижение показателей обеих дегидрогеназ по сравнению с аналогичными данными групп детей из контрольной и легкой степени гипотрофии. В то же время у детей с гипотрофией тяжелой степени показатели обнаружена явное снижение средних значений СДГ и α-ГФДГ по сравнению с подобными показателями здоровых детей и больных с легкой степенью гипотрофии (p<0,001). При сравнении полученных результатов показателей активности ферментов цикла Кребса СДГ и α-ГФДГ в лимфоцитах крови в зависимости от степени выраженности гипотрофии выявлено значимое отличие в показателях ферментативной активности обеих дегидрогеназ. Корреляционный анализ выявил сильную зависимость показателей СДГ и α-ГФДГ с уровнем гемоглобина крови (r=0,82; 0,84

соответственно). Г6ФДГ является основным и инициализирующим ферментом пентозофосфатного цикла, продукты которого определяют большой спектр реакций макромолекулярного синтеза [2,15].

Таким образом, понижение активности этого фермента в лимфоцитах крови больных с гипотрофией диагностирует ингибирование рибозо-5-фосфат- и НАДФН-зависимых пластических процессов. Это свидетельствует, что интенсивность метаболических процессов, зависящих от состояния субстратного потока по циклу трикарбоновых кислот, в лимфоцитах детей с хроническим расстройством питания снижена.

Итак, результаты проведенного нами цитохимического исследования показали существенное снижение активности ключевых митохондриальных ферментов цикла Кребса (СДГ и α -ГФДГ) лимфоцитов, что указывает на снижение метаболических процессов во всех органах и системах, в том числе в иммунокомпетентных, что является свидетельством угнетения неспецифического иммунитета у детей с хроническим расстройством питания.

Глава 4. Эффективность иммунокорректирующей терапии в комплексном лечении хронических расстройств питания

4.1. Диетотерапия в комплексном лечении детей с гипотрофией

В современных условиях требуется комплексное лечение гипотрофии, куда входят дифференцированная коррекция метаболических нарушений обмена веществ, нервно-психическая реабилитация, повышение неспецифической резистентности организма и лечение хронической патологии.

Стандартная традиционная терапия проводилась всем детям и включала медикаментозное и немедикаментозное лечение. Немедикаментозное лечение включало в себя оптимизацию режима сна, в соответствии возрасту, пребывание в регулярно проветриваемом светлом помещении. Температура воздуха поддерживалась в помещении (палате) в диапазоне 25–26° С. Диета – составная часть терапии гипотрофии. Диетотерапию проводили в зависимости от возраста ребёнка и степени тяжести гипотрофии. Из-за сниженной толерантности ЖКТ к пище, пониженной секреции и моторики её при гипотрофии I - II степени проводили традиционную диетотерапию с поэтапным изменением рациона с выделением 3 периодов:

- период адаптационного, толерантного питания;
- период репарационного (промежуточного) питания;
- период оптимального или усиленного питания.

В период определения толерантности к пище осуществляли адаптацию ребёнка к её необходимому объёму. К расширению диеты приступали с момента достижения должного объема пищи для данного возраста. В репарационный период проводили коррекцию белкового, жирового и углеводного обмена, а во время усиленного питания увеличивали энергетическую нагрузку.

При гипотрофии I (-1 СО) степени адаптационный период длился $3 \pm 1,5$ дня. В первый день назначали $2/3$ должного суточного объёма пищи, без изменения частоты кормления. Число кормлений проводили соответственно возрасту 5-10 раз/сут. Расчеты калорийности пищи и соотношение белков, жиров и углеводов проводили в соответствии с возрастом и долженствующим весом ребёнка. В период выяснения толерантности к пище её объём постепенно увеличивали. По достижении необходимого суточного объёма пищи назначали усиленное питание. Расчет калорийности пищи детей с гипотрофией I степени зависел от возраста: 2-6 мес.=115 ккал/кг /сут; 7-12 мес.=110 ккал/кг/сут. Суточное количество белков рассчитывали следующим образом: 2-3 мес.=2,2 г/кг/сут, 4-6 мес.=2,6 г/кг/сут, 7-12 мес.=2,9 г/кг/сут/. Если количество жиров уменьшали в зависимости от возраста: 2-6 мес.=6,5 г/кг/сут, 4-6 мес.= 6,0г/кг/сут, 7-12 мес.= 5,5 г/кг/сут., то суточное количество углеводов не зависело от возраста: 2-12 мес.= 13 г/кг/сут.

При гипотрофии II степени в первый день назначали $1/2$ - $2/3$ необходимого суточного объёма пищи. Недостающий объём пищи восполняли путем энтерального введения регидратационных растворов. Адаптационный период длился 4 ± 2 дня и заканчивался при достижении необходимого суточного объёма пищи. Число кормлений на 1-2 больше и составляет 6-12 раз в сутки в зависимости от возраста ребёнка. В период адаптации расчеты калорийности пищи и соотношения белков, жиров и углеводов проводили в соответствии с возрастом и фактической массой тела ребёнка. Период репарации начинали при нормальной переносимости пищевой нагрузки и постепенно увеличивали объём питания (в течение 5–7 дней), при этом расчет белков, жиров и углеводов проводили на долженствующую массу тела. Вначале повышали углеводную и белковую составляющие рациона, затем - жировую. Это становилось возможным при введении прикормов: безмолочные каши, мясное, овощное пюре.

Содержание белков и углеводов в период усиленного питания постепенно увеличивалось, их количество рассчитывалось на

долженствующую массу тела ребёнка. Количество жиров рассчитывалось на среднюю массу между фактической и долженствующей, в то же время белковая и энергетическая нагрузка превосходила нагрузку контрольной группы, так как в период реконвалесценции увеличиваются энергозатраты детей данной группы.

При гипогалактии у матери дети с гипотрофией I степени (27%) находились на искусственном или смешанном вскармливании. Долженствующий объем пищи восполняли адаптированными молочными смесями, такими как: Nan, Nestogen, Nutrilac, Малыш и др. Учитывая угнетение ЖКТ, нарушения процессов обмена веществ, при выраженном дисбактериозе отдавали предпочтение кисломолочным смесям, таким как Nan-кисломолочный, по составу ингредиентов, т.е. по соотношению альбумина к глобулину, казеину; соотношению белков, жира и углеводов приближены к женскому молоку.

При гипотрофии II - III степени проводили комплексную нутритивную поддержку с применением энтерального и парентерального питания. При этом ребёнок получал белки, углеводы и калории в соответствии с возрастом и видом вскармливания при расчёте на приблизительно долженствующую массу (существующая масса+20%), жиры на существующую. Энтеральное питание применялось у 7 (6%) детей при тяжелых формах ХРП. При этом использовали длительное зондовое питание, которое заключалось в непрерывном медленном вводе питательных веществ в ЖКТ (желудок, двенадцатиперстную кишку, тощую кишку - капельно, с помощью инфузионного насоса).

При тяжелой степени гипотрофии (-3 СО и - 4 СО по Z-score) в условиях стационара коррекцию питания проводили с использованием лечебных питаний F-75 и F-100. Стандартное ведение тяжелой недостаточности питания в стационарных условиях включало 2 периода: первоначальную стабилизацию и реабилитацию. На стадии стабилизации в качестве терапевтического питания использовали F-75 (молочная смесь с

низким уровнем содержания белков) каждые 2-3 часа без перерыва в ночное время. Затем постепенно (в течение 2-х дней) переходили к стадии реабилитации, использовали молочную смесь F-100 – с более высоким уровнем содержания белков и калорий.

ВОЗ разработало руководство для лечения детей с гипотрофией 3 степени тяжести (- 3 СО и -4 СО) с целью лечения и профилактики гипогликемии. Гипогликемию диагностировали при снижении уровня глюкозы в крови ниже 3 мкмоль/л у 36 больных детей с гипотрофией (34%) тяжелой степени. Признаки гипогликемии у детей с тяжелой формой гипотрофии: гипотермия, слабость, вялость и потеря сознания. Лечение начинали немедленно, если больной находился в сознании и мог самостоятельно пить, давали 50 мл 10% глюкозы. Затем больному ребенку перорально давали лечебную смесь F-75 каждые 30 минут в течение 2 часов. Если ребёнок находился без сознания, 10% раствор глюкозы применяли внутривенно из расчета 5 мл/кг, затем 50 мл 10% глюкозы при помощи назогастрального зонда. При восстановлении сознания продолжали кормление лечебной смесью F-75.

При наличии признаков умеренной и тяжелой гиповолемии у больных детей с тяжелой формой гипотрофии и отсутствия шока регидратацию проводили медленно, перорально или с помощью назогастрального зонда. Использовали раствор для пероральной регидратации 5-10 мл/кг в час, максимальная длительность введения 12 часов.

Гипотермия наблюдалась у 36% детей при тяжелой степени гипотрофии и свидетельствовала о сопутствующей гипогликемии или инфекции. При этом поддерживали оптимальную температуру помещения (выше 25 С), поощряли контакт «кожа к коже».

Под нашим наблюдением находились 17 (16%) больных детей с тяжелой гипотрофией, у которых наблюдались гипопропротеинемические отеки. Данной категории больных детей помимо коррекции питания применяли парентеральное введение препаратов аминокислот и белка из расчета 10

мл/кг (амминол, селемин, альбумин 10%, альбумин 20%). Амминол использовали при уровне общего белка $49,1 \pm 1,6$ г\л у 10 (9%) больных с гипотрофией средней тяжести, а при снижении уровня общего белка в сыворотке крови до $46,6 \pm 2,3$ у 7 (6%) детей с тяжелой степени гипотрофии использовали 10% и 20% растворы альбумина. При синхронном снижении показателей протеинограммы и коагулограммы, клиники ДВС-синдрома у 5 (4%) больных применяли плазмотрансфузию.

Медикаментозную терапию проводили в зависимости от степени тяжести гипотрофии и сопутствующей соматической патологии. При достижении объема разового кормления до 50 мл, применяли ферментотерапию, которая используется как временная заместительная терапия при лечении больных гипотрофией. С этой целью используют абомин, креон, фестал, панкреатин и др.

Витаминные препараты (В1, В6, С) дети получали при проведении парентерального питания во время адаптационного периода диетотерапии, сначала парентерально, затем *per os*. В промежуточный период подключались витамины В12, РР, Д. При гипотрофии тяжелой степени назначали витамин А с ежедневной дозировкой 5000 МЕ, при условии, если они не получали лечебные смеси F 75 и F100. Всем больным детям с тяжелой степенью гипотрофии, у которых присутствовал окулогландулярный синдром назначали высокие дозы витамина А (50000 МЕ, 100000МЕ или 200000 МЕ, в зависимости от возраста) в первый день стационарного лечения, вторую и третьи дозы во 2-ой и 15-й дни, независимо от получаемого лечебного питания.

Для коррекции функционального нарушения ЖКТ использовали эубиотики биопрепараты: лакто - и бифидумбактерин, бактисубтил, хилак форте и другие препараты курсами по 3 недели. Препараты анаболического действия – ретаболил, нерабол, карнитина хлорид назначали, когда ребенок получал достаточное количество белков, жиров и углеводов соответственно возрасту.

Для успешного лечения больных с ХРП необходимо выявление очагов инфекции и их санация. С этой целью использовали антибиотики широкого спектра действия, с исключением нефро-, ото- и гепатотоксичного действия. Проведение антибактериальной терапии у детей на фоне гипотрофии коррелирует со сниженным количеством Т-лимфоцитов и их хелперной популяции, повышает активность фагоцитоза во время лечения, с последующим ухудшением поглотительной способности нейтрофилов. Согласно Шабалову Н.П. детей с гипотрофией не излечивают, а выхаживают. Известно, что в основе патогенеза гипотрофии лежит развитие железодефицитного состояния. Недостаток таких неорганических соединений как железо, цинк и медь приводят к значительному дисбалансу в иммунной системе. Недостаток железа негативно воздействует на иммунологическую толерантность и увеличивает риск оппортунистической инфекции, одновременно снижается активность фагоцитов и нейтрофилов, уменьшается бактерицидное действие натуральных киллеров и сопровождается угнетением пролиферативной активности Т-клеток и продукции лимфокинов, а также нарушением продукции нейтрофилами перекисных радикалов и миелопероксидазы, что существенно повышает чувствительность к бактериальным инфекциям. Недостаток железа приводит к снижению бактерицидной способности IgA, снижается активность нейтрофильных ферментов. Несмотря на достаточно высокую частоту анемии при гипотрофии, препараты железа на ранних сроках выхаживания не используют. При стабилизации соматического фона проводили коррекцию железодефицитного состояния, при этом больным полностью восстанавливались основные функции ЖКТ, аппетита и при положительной динамике прибавки массы тела (не раньше чем через 2 недели от первого дня диетотерапии). Тогда как несвоевременная терапия препаратами железа может значительно усилить тяжесть состояния и способствовать наложению инфекции. Для коррекции железодефицитного состояния назначали препараты железа в дозе 3 мг/кг в сутки, цинка 2 мг/кг в сутки, меди - 0,3

мг/кг в сутки, фолиевой кислоты (в первый день - 5 мг, а затем - 1 мг/сут) с дальнейшим применением поливитаминовых препаратов учитывая индивидуальную переносимость. В качестве метаболитной терапии в комплексном лечении данной категории детей использовали препараты L-карнитина, рибоксин 2%.

4.2. Иммунокорректирующая терапия в комплексном лечении детей с гипотрофией.

Снижение иммунобиологической реактивности, возникающая на фоне хронического расстройства питания – гипотрофии, проявляется часто рецидивирующими бактериальными, вирусными и грибковыми инфекциями, вялым и атипичным их течением и требует помимо основного традиционного метода лечения включения иммунокорректирующей терапии в комплексном лечении данной категории больных. Основными свойствами иммуномодуляторов является способность воздействовать на различные звенья иммунной системы и работу по принципу «прямой взаимосвязи», т.е. повышают пониженные показатели и понижают повышенные параметры иммунной системы. Препаратом нашего выбора был Т-активин –эндогенный иммунорегуляторный пептид, полученный из центральных органов иммунной системы-вилочковой железы и костного мозга. Т – активин воздействуя на костный мозг, активирует гемопоэз, который направлен на синтез предшественников лимфоцитов, этим самым нормализуя количественные и функциональные данные иммунитета.

Исследования ряда авторов [10,25,31,48] по применению препарата Т-активин доказали, что препарат оказывает положительное [55,57] влияние на снижение частых интеркуррентных инфекций при гипотрофии, проявляя стимулирующий эффект на Т-лимфопоэз, являясь аналогом гормоном тимуса – модуляторов [59,63,65], функционирования Т-лимфоцитов эпителиальных клеток. Т-активин стимулирует Т-клеточный иммунный ответ при его снижении, усиливает выработку Th1-цитокинов (в том числе IL-и IFN γ),

нормализует активность цитотоксических Т-клеток и отвечает за баланс соотношения Т- и В-клеток. Кроме того, Т-активин оказывает благоприятное воздействие на функцию кроветворных стволовых клеток. Предполагается, что пептидные гормоны обуславливают некоторое «дозревание» Т-лимфоцитов в периферическом отделе иммунной системы и опосредованно повышают функциональную активность фагоцитов, усиливая их бактерицидный эффект.

Нами изучены результаты показателей специфического иммунитета 42 больных с гипотрофией со средней и тяжелой степенью тяжести (первая группа), из них 35 (52,4%) мальчиков и 40 (47,6%) девочек, в комплексное лечение которых был включен курс Т-активина. В группу сравнения (вторая группа) вошли 84 ребёнка с соответствующей патологией, сходной по половозрастному составу, получивших традиционную терапию.

Анализировали показатели неспецифического иммунитета 52 больных с гипотрофией средней и тяжёлой степени тяжести (первая группа), в комплексное лечение которых также был включен Т-активин, и 72 ребёнка, получивших комплексное лечение без применения иммунокорректирующей терапии (вторая группа).

Лечение Т-активином проводилось короткими курсами в течение 7-10 дней дозировками, подобранными в соответствии массы тела ребёнка один-три раза в продолжении года.

Проведенные клинические наблюдения за больными с гипотрофией по сравнению с детьми контрольной группы, показали положительную динамику у детей 1 группы. Наблюдалось значимое улучшение как клинических проявлений соматических заболеваний, так и в снижении частых повторяющихся респираторных инфекций (таб. 4.1.).

Таблица 4.1.-Частота проявления клинических симптомов заболевания у детей с гипотрофией до и после лечения

Клинические проявления	1 группа(n=42)		р	2 группа(n=84)		Р
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
Снижение аппетита(абс, %)	17 (40,5%)	1 (2,4%)	<0,001*	67 (56,3%)	25 (24,3%)	<0,001
Отрицательная динамика нарастания массы (абс, %)	41 (97,6%)	1 (2,4%)	<0,001*	84 (100%)	48 (46,6%)	<0,001
Астенический синдром (абс, %)	35 (83,3%)	1 (2,4%)	<0,001*	84 (100%)	18 (15,5%)	<0,001
РРИ (абс, %)	17 (40,5%)	7 (16,7%)	<0,05*	75 (72,8%)	42 (50%)	<0,001

Примечание: р –двухсторонний критерий Фишера

В группе больных, получавших общепринятое лечение к моменту выписки в 23,3% сохранялись жалобы на пониженный аппетит, а в 14,9% на медленное нарастание массы тела. При добавлении Т-активина в комплексе с традиционной терапией больных с гипотрофией наблюдалась нормализация аппетита, улучшение трофики тканей, положительная динамика в кривой нарастания массы тела, улучшилось самочувствие детей. Наряду с этим частота РРИ во время лечения и в динамике наблюдения в течение 3-6 месяцев после выписки снизилась почти в 3 раза в группе детей с гипотрофией средней тяжести. В то время как у детей гипотрофией тяжелой степени данные показатели уменьшились лишь наполовину.

Таблица 4.2. - Гематологические показатели у больных с гипотрофией в динамике наблюдения (M±m)

Показатели	1 группа (n=84)		p	2 группа (n=42)		P
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
Гемоглобин, г/л	75,4±0,16	104,6±0,14	<0,001	75,6±0,22	105,2±0,26	<0,001
Эритроциты, $\times 10^{12}$	3,24±0,08	4,02±0,05	<0,001	3,23±0,09	4,15±0,14	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей до и после лечения (по T-критерию Вилкоксона); 1 группа – больные, получившие базисную терапию; 2 группа – больные, получившие базисную терапию с включением T-активина

Эффективность метаболической терапии выявлялась на первой неделе заболевания увеличением степени гемоглобина в крови в среднем на 4-5 г\л в неделю. Иммунологическую коррекцию в комплексном лечении детей с гипотрофией провели с помощью T-активина, что представляет собой комплекс пептидов, экстрагированных из тимуса крупного рогатого скота. Препарат проявляет иммунобиорегуляторные свойства на структурные и функциональные свойства T-лимфоцитов, способствует дифференциации T-лимфоцитов из незрелых форм, способствует увеличению количества цитокиновых рецепторов на T-клетках. При иммунодефицитных состояниях препарат стимулирует продукцию лимфокинов, в том числе α и γ интерферона, восстанавливает активность T-киллеров, функциональную активность стволовых гемопоэтических клеток и нормализует ряд других показателей, характеризующих напряженность T-клеточного иммунитета. Стимулирует выработку цитокинов, способствует пролиферации и созреванию T- и B- лимфоцитов.

T-активин назначали в период оптимального или усиленного питания, при положительной динамике нарастания массы тела в дозировках 2-3 мкг на 1 кг массы тела, подкожно строго в вечернее время между с 17-ю и 20-ю часами. Побочных эффектов во время лечения не наблюдалось. В то же

время у больных 1-ой группы, получивших стандартную базисную терапию с включением препаратов железа и иммуномодулятора Т-активин уровень нарастания гемоглобина составляет до 12-14 г\л в неделю. Показатели гемограммы детей, получивших комплексную терапию с включением Т-активина, выглядели следующим образом: количество эритроцитов выросло в среднем на 54,3%, тогда как у детей из 2-ой группы этот показатель вырос только на 29,1%.



Рисунок 4.1. -Динамика клинических симптомов заболевания у детей с гипотрофией, получивших базисную терапию с включением метаболитного комплекса

В результате сочетания метаболитной терапии с иммуннокорректирующей количество лимфоцитов с субпопуляциями CD3, CD4 и CD8 было значимо повышено по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы и больных гипотрофией до лечения. Количество лимфоцитов с фенотипом CD20 увеличилось до $16,5 \pm 0,52\%$; $17,2 \pm 0,83\%$, что соответствует показателям детей контрольной

группы. NK- клетки увеличились на $23,8 \pm 0,52\%$; $17,6 \pm 0,45\%$ соответственно (рис. 11).

Показатели неспецифической активности нейтрофилов при патогенетической терапии не достигали нормальных показателей контрольной группы.

Лечение Т-активином существенно повысило данные неспецифической активности нейтрофилов. Нормализовались фагоцитарный индекс - $73,2 \pm 2,01$; $71,0 \pm 0,37$ и фагоцитарное число - $5,4 \pm 0,71$, $4,91 \pm 0,43$ соответственно.

Анализируя концентрации иммуноглобулинов у больных с гипотрофией получены следующие результаты: понижение IgA до $2,01 \pm 0,07$; $1,49 \pm 0,05$ г/л (в контроле $4,01 \pm 0,01$ г/л; $p < 0,001$); снижение концентрации IgM до $1,32 \pm 0,06$ г/л; $1,05 \pm 0,04$ г/л соответственно (в контроле $2,11 \pm 0,01$ г/л; $p < 0,001$); увеличение концентрации IgG до $13,0 \pm 0,51$; $11,8 \pm 0,49$ (в контроле $12,34 \pm 0,11$ г/л; $p > 0,05$).

При сочетании базисной терапии с метаболитной общее количество иммуноглобулинов не имели тенденцию к подъему и имели склонность к понижению. Так, снижение IgM было до $0,3 \pm 0,09$ г/л (в контроле $2,11 \pm 0,01$; $p < 0,001$; у больных до лечения $2,3 \pm 0,13$ г/л; $p < 0,001$), что свидетельствует о глубоком угнетении первичного гуморального ответа. Показатели IgG уменьшились до $11,8 \pm 0,49$ г/л (в контроле $12,34 \pm 0,11$ г/л), а концентрация IgA составила $1,49 \pm 0,05$ г/л (в контроле $4,01 \pm 0,01$ г/л). Подобные сдвиги гуморального иммунитета считаются результатом длительной гипопроотеинемии, так как белки являются структурно-функциональной единицей иммуноглобулинов, что приводит к нарушению функциональной активности В-лимфоцитов, реализуемых через секретируемые иммуноглобулины.

При исследовании клеточного иммунитета количество лимфоцитов с фенотипом CD25 (рецептор ИЛ-2) было понижено до $12,9 \pm 0,34$ и $23,4 \pm 0,56\%$, соответственно (в контроле $25,3 \pm 1,42\%$; $p < 0,05$), а CD95

(апоптоз) до $20,5 \pm 1,9\%$, $30,2 \pm 0,86$ (в контроле $28,74 \pm 0,15$) (таблица 4.3, рисунок 4.2).

Таблица 4.3. - Показатели рецепторов интерлейкина -2 (CD25) и апоптоза (CD95) у больных с гипотрофией (n=42)

Показатели	Контрольная группа (n=30)	Дети с гипотрофией до лечения	Дети с гипотрофией после лечения	p
CD 25, %	$25,3 \pm 1,42$	$12,9 \pm 0,34$ $p_1 < 0,001$	$23,4 \pm 0,56$ $p_1 < 0,01$	$< 0,001$
CD 95, %	$28,74 \pm 0,15$	$20,5 \pm 1,9$ $p_1 < 0,001$	$30,2 \pm 0,86$ $p_1 < 0,05$	$< 0,001$

Примечание: p- статистическая значимость различий показателей до и после лечения (по Т-критерию Вилкоксона); p_1 - статистическая значимость различий показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе (по U-критерию Манна-Уитни)

При проведении метаболитной терапии показатели рецептора к ИЛ-2 (CD25) и апоптоза (CD95) значительно увеличились, соответственно CD25 до $23,4 \pm 0,56$, CD95 до $30,2 \pm 0,86$, так как в первооснове функциональных проявлений лимфоцитов лежат их обменные реакции.

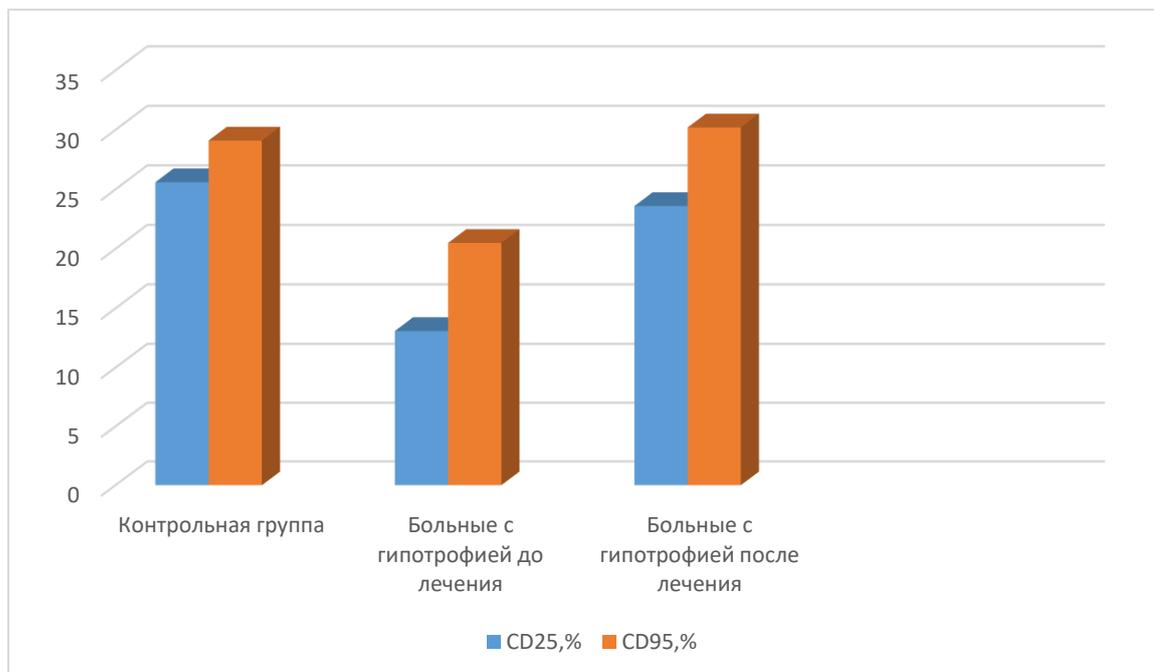


Рисунок 4.2. -Показатели рецепторов интерлейкина-2 (CD25) и апоптоза (CD95) у больных с гипотрофией

Динамика показателей клеточного и гуморального иммунитета вследствие иммунокорригирующей терапии у детей при гипотрофии изображено в таблицах 4.4, 4.5. Согласно представленными данными в таблицах 4.4, 4.5 среднее значение показателей лимфоцитов с субпопуляциями CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, а также CD25 и CD95 через 6 мес. после проведения иммунокорригирующей терапии в сочетании с метаболитной терапией значительно повысилось. Увеличение количества В-лимфоцитов (CD20) было прямо пропорциональным содержанию количества иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови ($p < 0,01$).

Согласно представленными данными в таблицах 4.4, 4.5 среднее значение показателей лимфоцитов с субпопуляциями CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, а также CD25 и CD95 через 6 мес. после проведения иммунокорригирующей терапии в сочетании с метаболитной терапией значительно повысилось. Увеличение количества В-лимфоцитов (CD20) было прямо пропорциональным содержанию количества иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови ($p < 0,01$).

Таблица 4.4. - Иммунный статус у детей с гипотрофией II степени до лечения и через 6 месяцев после лечения (n=20)

Показатели	До лечения	Послелечения	P
CD3	37,1±0,2	56,0±0,2	<0,001
CD4	20,2±0,3	37,2±0,2	<0,001
CD8	13,3±0,1	22,5±0,1	<0,001
CD16	9,1±0,1	8,5±0,1	<0,001
CD20	12,9±0,1	27,2±0,1	<0,001
CD25	16,4±0,1	22,7±0,1	<0,001
CD95	17,7±0,2	25,3±0,1	<0,001
CD4\CD8	1,52±0,02	1,66±0,01	<0,01
IgA	3,01±0,01	4,95±0,08	<0,001
IgM	1,68±0,02	2,27±0,08	<0,001
IgG	11,44±0,04	12,2±0,01	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей до и после лечения(по T-критерию Вилкоксона)

Таблица 4.5. - Иммунный статус детей с гипотрофией III степени до лечения и через 6 месяцев после лечения (n=22)

Показатели	До лечения	После лечения	P
CD3	37,1±0,2	55,6±0,2	<0,001
CD4	20,2±0,3	36,7±0,2	<0,001
CD8	13,3±0,1	22,3±0,1	<0,001
CD16	9,1±0,1	8,4±0,1	<0,01
CD20	12,9±0,1	27,1±0,1	<0,001
CD25	16,4±0,1	22,5±0,1	<0,001
CD95	17,7±0,2	25,1±0,1	<0,001
CD4\CD8	1,52±0,02	1,64±0,01	<0,01
IgA	3,01±0,01	4,75±0,09	<0,001
IgM	1,68±0,02	2,14±0,08	<0,001
IgG	11,44±0,04	12,19±0,01	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей до и после лечения(по T-критерию Вилкоксона)

Цитохимическое исследование показало, что у детей с гипотрофией по сравнению со здоровыми детьми имело место существенное снижение активности обеих дегидрогеназ (СДГ и α -ГФДГ). Результаты показателей активности цитоплазматических ферментов лимфоцитов у больных при гипотрофии в зависимости от степени тяжести через 6 мес. после проведения иммунокорректирующей терапии представлены в таблице 4.6.

Таблица 4.6. Активность СДГ и α -ГФДГ у детей при гипотрофии в динамике

Показатели	Гипотрофия средней тяжести (n=22)	На фоне иммунокорректирующей терапии	Гипотрофия тяжелой степени (n=20)	На фоне иммунокорректирующей терапии
СДГ	11,53±0,04	17,88±0,34*	9,51±0,05	16,55±0,12*
α -ГФДГ	8,52±0,04	12,21±0,31*	6,84±0,03	10,94±0,36*

Примечание: * $p < 0,001$ – статистическая значимость различия показателей до и после лечения (по Т-критерию Вилкоксона)

Согласно результатам, представленными в таблице 4.6., у больных получивших в комплексе с традиционной терапией иммунологическую коррекцию, активность дегидрогеназ сукцината и α -глицерофосфата достоверно повысились по сравнению с исходными данными ($p > 0,01$). Достигли нормальных значений не только средние показатели активности обеих дегидрогеназ, но и остальные параметры распределения структуры популяции лимфоцитов.

Таким образом, у больных с гипотрофией получивших иммунокорректирующую терапию в комплексе с диетотерапией динамика нарастания показателей Т- и В- лимфоцитов и их субпопуляций была положительной. Синхронное увеличение показателей иммуноглобулинов А, М и G в сыворотке крови, цитохимических показателей активности

ферментов энергетического обмена – СДГ и α -ГФДГ свидетельствует о восстановлении показателей специфического и неспецифического иммунитета на фоне проводимой терапии. Подтверждением вышеизложенному является значительное уменьшение заболеваемости оппортунистической инфекцией у детей страдающих гипотрофией средней тяжести и тяжелой степени.

Заключение

Хронические расстройства питания – наиболее часто встречаемое фоновое состояние в практике педиатра. Самой распространенной формой этих состояний признана гипотрофия - хроническое расстройство питания с дефицитом массы тела по отношению к росту, которое обусловлено снижением поступления в организм необходимых элементов или расстройством их метаболизма (Баранов А.А., 2016; Конь И.Я., 2016) [50,51].

Крупнейший аллерголог России академик РАМН А.Д. Адо считает, что для усовершенствования путей профилактики и лечения патологических состояний необходимо изучить механизмы влияния характера питания на реактивность организма [95,96,105,116].

Академик Р.В. Петров предположил [61] взаимосвязь между полноценным питанием и развитию вторичного иммунодефицита. Выявленная взаимосвязь между алиментарными нарушениями и иммунологическими показателями [9,16,33], которая является важной задачей при изучении проблем вторичных иммунодефицитов. Под руководством ВОЗ была разработана теория взаимосвязи недостаточности питания с возникновением инфекций [103], а также подтверждено, что нарушение иммунного гомеостаза зависит от недостаточности питания. Однако данная проблема не подвергалась скрупулёзному изучению и на сегодняшний день является актуальным изучение влияния отдельных звеньев недостаточного или несбалансированного питания [71] на проявление нарушений со стороны иммунной системы, что может определить принципы иммунокоррекции [58,65] и формирования иммунологических критериев статуса питания [4,116]. Недостаток питательных веществ, необходимых для синтеза и функционирования элементов иммунной системы [10,91,144] приводит к снижению как абсолютного, так и процентного количества Т и В – лимфоцитов периферической крови.

Для исследования данной проблемы нами было проведено комплексное обследование состояния клеточного и гуморального иммунитета у 84 детей. Кроме этого у 72 детей с гипотрофией были исследованы показатели неспецифического иммунитета. Контрольную группу составили 30 здоровых детей, приближённых к исследуемым группам по возрасту и полу. Диагноз гипотрофия был подтвержден антропометрией, биохимическим анализом крови. Анализ клинических данных показал, что у всех больных наблюдались снижение аппетита (92,2%), отрицательная динамика прибавки массы тела (100%), слабость, вялость (49,5%), задержка нервно-психического развития (49,5%), истончение подкожно-жировой клетчатки у всех детей (100%) и снижение общей резистентности и склонность к интеркуррентным заболеваниям у 75 (72,8%) детей при гипотрофии.

Изучение функциональной картины иммунной системы выполняли с помощью новейших иммунологических тестов 1-го и 2-го уровней. Идентификацию субпопуляций лимфоцитов проводили методом проточной цитометрии используя моноклональных антител (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25, CD34, CD4\CD8, CD95).

У всех больных с гипотрофией обнаружена анемия [140] тяжелой и средней степени тяжести, что было доказано понижением степени насыщенности гемоглобина до 40-69 г/л, 21-69 г/л, соответственно ($p < 0,001$), числа эритроцитов до $1,7-2,7 \times 10^{12}/л$, $1,0-2,5 \times 10^{12}/л$, соответственно ($p < 0,01$). Исследование содержания белков и белковых фракций крови показали, что у больных первой группы средний уровень общего белка, коэффициента соответствия альбуминов в принципе не различался от соответствующих показателей здоровых детей, но выявлялась тенденция к снижению. Общее содержание α , β , γ глобулинов существенно не расходилось с такими же показателями группы детей, которые не больны гипотрофией. Однако у детей 2-ой и 3-ей групп определялось достоверное снижение общего содержания белка крови, что свидетельствует о катаболической направленности белкового обмена [55] и подтверждается исследованиями

Reeds P.J. et al. [153]. Коэффициент соотношения альбуминов к глобулинам было нарушено, диспротеинемия наблюдалась из – за понижения уровня их мелкодисперсной фракции и γ – глобулинов. Мадреймова Ж.К. и др. [59] учитывая вариабельность долю белка направленную на рост тканей в зависимости от возраста (от 64% в неонатальном периоде до 18% к первому году жизни), выявили, что у детей с гипотрофией к 1 году жизни достоверно чаще развивается гипопропротеинемия по сравнению группы детей без нарушения питания.

Исследование электролитного состава крови показало, что у больных I группы с гипотрофией среднее содержание К достоверно не различалось от сходных данных контрольной группы ($p > 0,05$). У больных II группы среднее содержание К в сыворотке крови было достаточно низким ($p < 0,05$) в сопоставлении с этой же величиной контрольной группы, а показатель средней концентрации Na в сыворотке крови детей имел тенденцию к снижению. Средние значения концентрации К ($p > 0,05$) и Na ($p < 0,05$) в сыворотке крови детей с гипотрофией II степени было несколько ниже по сравнению с этими же показателями больных I группы ($p > 0,05$). У пациентов с гипотрофией III степени выявлено существенное снижение содержания К ($p < 0,001$) и Na ($p < 0,05$) в сыворотке крови. Etukudo M.H. et al, подтвердили [139] снижение общего количества Na и К у детей с дефицитом массы тела по сравнению с контрольной группой.

Среднее значение Са и Р в сыворотке крови у большинства больных (70%) I группы имели тенденцию к снижению по сравнению с такими же показателями контрольной группы. Однако, у детей II группы уровень Са в сыворотке крови было заметно ниже с аналогичными показателями контрольной группы ($p < 0,05$), тогда как у всех больных с гипотрофией III степени (100%) обнаружили значительное уменьшение концентрации Са и умеренное снижение Р ($p < 0,001$; $p > 0,05$ соответственно), в сыворотке крови по сравнению со сходными показателями контрольной группы. Г.Г. Хаустова и др. [15] подтвердили снижение общего содержание Са у каждого пятого

ребенка страдающего гипотрофией, установили обратную связь между уровнем Са и количеством острых заболеваний, перенесенным в течении года ($r=-0,5$). В то же время авторы обнаружили гипофосфатемию у 13,3 % детей с заболеваниями ЖКТ.

Таким образом, результаты проведенных нами исследований показали, что показатели протеинограммы и электролитного гомеостаза у детей с легкой степенью гипотрофии практически не отличались от соответствующих показателей здоровых детей. Тогда как у детей с нарастанием хронического расстройства питания наблюдалось возрастание гипопроteinемии, электролитного состава крови, большей степени ионов К и Na, что свидетельствует о нарушении белково- электролитного гомеостаза у данной категории больных, как одного из серьезных преморбидных фонов [97], способствующих развитию многих заболеваний детей раннего возраста, особенно инфекционно - воспалительного характера.

T и B-лимфоциты являются основными клеточными представителями адаптивного иммунитета, а продуцируемые плазматическими клетками антитела-потомки B-лимфоцитов - его главными молекулярными эффекторами [13,153]. Объединяющим звеном между клеточным и гуморальным иммунитетом являются цитокины, функциями которых являются: стимуляция и подавление активности иммунных клеток, контроль за пролиферацией и апоптозом последних [82,86,152].

Проведенное нами комплексное изучение основных параметров специфического и неспецифического звеньев иммунитета у детей с гипотрофией выявило, что у больных со средней и тяжелой степенью патологического процесса было заметное понижение T-лимфоцитов с субпопуляциями CD3, CD4, CD8, CD16 и CD4\CD8, что считается выражением подавления клеточного звена специфического иммунитета, что находит свое подтверждение в работах Fakhir et al., Bang B.G. [108]. В то же время у детей данной группы выявлено снижение уровня лимфоцитов с маркерами B-лимфоцитов (CD20), что сочеталось с уменьшением

содержания всех фракций иммуноглобулинов А, М, G крови. Это подтверждает о подавлении гуморального звена специфического иммунитета. В то же время Watson R et al. [141] установили напряженность гуморального ответа с повышением IgA и IgG, что связано с питательным стрессом. Кроме этого, у этой же группы больных выявлено понижение числа лимфоцитов с рецепторами интерлейкина-2 (CD25), что указывает на недостаток цитокинов в крови, которые регулируют функцию клеток-супрессоров. Угнетение апоптоза связано со снижением в основном CD8, который включая свою «киллинговую» функцию, индуцирует апоптоз двумя путями: внедрением в клетку-мишень перфорин-гранзимсодержащих гранул и связывание Fas-лиганда, имеющегося на поверхности Т- киллера (CD8+), с Fas-рецептором на поверхности соответствующей клетки-мишени.

Цикл Кребса играет ключевую роль в процессах глюконеогенеза, переаминирования, дезаминирования и липогенеза [44]. Выявлено, что согласовывая взаимосвязанные обменные пути СДГ и α -ГФДГ регулируют основные реакции клеточного метаболизма [70]. Доказано, что примерно 20 % СДГ находится в ядре клеток вилочковой железы и селезёнки, при этом 10% из них связано с ядерной мембраной [76,77]. Доказано, что СДГ в клеточных ядрах участвует в выработке свободной энергии, которая используется для дифференцировки и пролиферации лимфоцитов. α - ГФДГ катализирует инициализирующую и ключевую реакцию пентозофосфатного цикла, который имеет огромное значение для всего строя внутриклеточного обмена веществ. Неудахин Е.В. [56,57] обнаружил снижение активности СДГ и α – ГФДГ при гипотрофии I и II степени и расценивает данное состояние как снижение активности окислительно-восстановительных процессов в лимфоцитах, усиления процессов катаболизма и нарушением состояния клеточных мембран.

В своей работе Ratnam J. и Seetharam B. [147] проанализировали ферменты, связанные с бактерицидной активностью лейкоцитов, у детей страдающих гипотрофией и выявили, что лейкоциты, полученные от детей

страдающих гипотрофией и детей контрольной группы, содержали аналогичные активности для глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и 6-фосфоглюконатдегидрогеназы. Однако активность НАДФ-оксидазы была низкой в лейкоцитах, выделенных у детей при гипотрофии и не смогла показать фагоцитарную стимуляцию. В то же время лейкоциты не выделяли кислотную фосфатазу из лизосом во время фагоцитоза, что указывает на снижение неспецифического иммунного ответа у детей при гипотрофии. Значение этих изменений ферментов цикла Кребса указывает на повышенную восприимчивость этих пациентов к инфекции, что подтверждается нашими исследованиями.

Иммунодефицитное состояние, которое формируется у больных при гипотрофии [18,21,88,92], способствует как и понижению количества Т-лимфоцитов и нарушением соотношения их субпопуляций, так и функциональной несостоятельностью лимфоцитов. Выявленная трансформация метаболического обмена лимфоцитов приводит к понижению активности СДГ, кислой и щелочной фосфатаз, цитохромоксидазы [30,41,93]. Снижение содержания АТФ в иммунокомпетентных клетках наблюдалось у 84% детей, страдающих гипотрофией. Kurbatova O et al. [125] считают, что информативность определения ферментного статуса лимфоцитов крови подтверждается сильными корреляциями этих показателей с основными клинико-лабораторными параметрами оценки степени тяжести состояния больного [40,44,93].

Анализ сравнения метаболического обмена в лимфоцитов периферической крови у детей с гипотрофией показал, что уменьшение степени реактивности клеток иммунной системы устанавливается тремя важными причинами. Во-первых, за счет уменьшения активности оксидоредуктаз, доказывающих интенсивность энергетических реакций в клетках. Во-вторых, спадом темпа ключевой реакции пентозофосфатного цикла и следующим за этим вероятным ингибированием рибозо-5-фосфат- и

НАДФН-зависимых пластических процессов. В-третьих, понижением уровня реакций восстановления глутатиона [81,143].

Изучение метаболизма лимфоцитов и их соотношение в клеточной популяции у детей при хронических расстройствах питания является правомочным [5], при этом достаточно важные динамические изменения, сопровождающиеся бурными темпами процессов роста и развития, скорость образования метаболических нарушений на клеточном уровне тесно взаимосвязаны с циклом Кребса [101,103]. Проведенные исследования выявили [4], что нарушения функций иммунной системы у детей с дефицитом массы тела объективно отразились на параметрах внутриклеточного обмена лимфоцитов. Chevalier P. et al. [119] установили, что при гипотрофии была сильная инволюция тимуса, значительно более высокая доля циркулирующих незрелых Т-лимфоцитов и более низкая доля зрелых Т-лимфоцитов. Проведенные исследования позволяют обосновать взаимосвязь метаболических изменений иммунной системы, описанных в данной работе.

При исследовании ферментного статуса лимфоцитов у данной категории детей наблюдалось снижение активности окислительно-восстановительных ферментов СДГ и α -ГФДГ, наблюдались изменения в структуре популяции лимфоцитов, определялись пониженные значения коэффициентов эксцесса, что свидетельствует о том, что основная масса клеток обладала активностью ниже типичной [61,94,108]. Кроме того, выявлялось понижение разнообразия клеточной популяции по ферментативной активности (СДГ и α -ГФДГ), что говорит об уменьшении компенсаторных возможностей лимфоцит. Данные изменения свидетельствуют о глубоких нарушениях метаболизма [47] в клетках организма, независимо от степени тяжести гипотрофии, что является показателем угнетения неспецифического иммунитета. Снижение активности СДГ свидетельствует об угнетении окислительно-восстановительных процессов в лимфоцитах [142,147], обусловленным накоплением продуктов

липидного обмена [45], в том числе продуктов перекисного окисления липидов из-за усиленного привлечения липидов к энергетическому обеспечению. Снижение уровня α -ГФДГ у детей с гипотрофией II- III степени, свидетельствует о нарушении состояния клеточных мембран, окислительного фосфорилирования и липосинтеза [81,94,108], усиления процессов катаболизма в клетках.

Для исследования неспецифического звена иммунитета определяли фагоцитарную активность и фагоцитарный индекс нейтрофилов и выявили значимое снижение показателей фагоцитоза в группе детей с гипотрофией второй и третьей степени, что указывает на угнетение бактерицидной активности гранулоцитов. Достоверное снижение активности общего звена Т-лимфоцитов, как Т-хелперов (CD 4), так и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD 8), а также уровня NK-клеток (CD 16) способствует ингибированию процесса возникновения фагосом [146], что приводит к уменьшению числа фагоцитирующих клеток и способствует возникновению вторичных бактериальных инфекций из-за подавления защитной реакции организма [11]. Развитие и результат инфекционно-воспалительных процессов в большей мере определяются соответствующей реакцией нейтрофилов, которые считаются важнейшим элементом основной линии антимикробной защиты [7,8,146] неспецифического иммунитета.

Регуляция созревания и функциональная активность цитокинов происходит под влиянием белковых гормонов и трофических факторов [25]. Цитокины, входящие в состав трансфер-фактора [30,143], регулируют функцию клеток-супрессоров.

Во время оценки клинко-иммунологического статуса детей страдающих гипотрофией, важно учитывать возрастные особенности становления иммунной системы. Большое влияние оказывают наследственные изменения и моногенные заболевания иммунной системы, а также влияние инфекционных, иммунотоксических, радиационных факторов внешней среды [98, 112]. Возможность развития вторичной

иммунологической недостаточности повышается в критические периоды формирования иммунитета [6], когда на антигенные воздействия иммунная система способна отвечать неадекватно или парадоксально и оказаться недостаточной для защиты [41, 42].

В то же время при обследовании иммунной системы у часто болеющих детей выявлена глубокая депрессия гуморального звена иммунитета, которая проявляется транзиторной гипогаммаглобулинемией [1,151], недостаточностью местного иммунитета и понижением функциональной активности нейтрофилов [43,115]. Исходя из вышеизложенного можно говорить о необходимых основаниях для проведения иммунологического обследования и иммунокорректирующей терапии данной категории детей.

Иммуномодуляторы – вещества различного происхождения (медикаменты, растительные препараты и адаптогены, пищевые добавки, витамины, неорганические и органические соединения) и физические факторы, которые защитно-приспособительные реакции, усиливая иммунный ответ [67,68]. Фармакологическое особенность данных препаратов в том, что они влияют на организм в целом, а не отдельные звена иммунной системы. Иммуномодуляторы воздействуют на неспецифические факторы защиты организма ребёнка [18,22], стимулируя их функции. Главной мишенью иммуномодулирующих препаратов являются вторичные иммунодефициты, которые проявляются в виде частых, рецидивирующих, трудно поддающихся лечению инфекционно-воспалительных заболеваний всех локализаций и любой этиологии [65].

Согласно исследованиям Ярилина А.А и др. [98,99], местное применение Т-активина сопровождалось развитием и регенерацией желудочных структур язвенного дефекта. Куссельман А.И. доказал, что Т-активин оказывает регулирующее влияние не только на иммунный ответ, но и на гомеостаз у детей при пневмонии [68]. Т- активин усиливает активность тимуса в обмене и синтеза иммунорегуляторных пептидов, создает условия для созревания, дифференцировки, формирования и работы Т – лимфоцитов

[11]. Воздействуя на систему макрофагов, восстанавливает активность Т-киллеров [9,46], активирует выработку лимфокинов и α - и γ – интерферона. После основного курса лечения Т-активином процент фагоцитирующих нейтрофилов имел тенденцию к нормализации [23,24] в группах детей с гипотрофией средней и тяжелой степени.

Т-активин вводили подкожно или внутримышечно по 3 мкг/кг массы тела 1 раз в день (после 17 часов) в течение 10-14 дней.

При применении данного препарата в комплексном лечении детей с гипотрофией показатели специфической резистентности в лице клеточного иммунитета были скорректированы путем достижения Т-лимфоцитов и их субпопуляций до нормативных величин, что способствует нормализации соматического фона у данной категории детей. Таким образом, использование Т-активина в комплексном лечении детей с ХРП способствует более ранней оптимизации клинико-иммунологических показателей данной категории больных детей.

Основные научные результаты диссертации

1. У детей с умеренной и тяжелой степенью гипотрофии наблюдается уменьшение числа лимфоцитов с иммунофенотипом CD4, CD8 и CD16, что указывает на угнетение клеточного звена специфического иммунитета [3–А, 9 –А, 12 –А].

2. При гипотрофии наблюдается снижение общего количества В-лимфоцитов в сочетании с понижением иммуноглобулинов А, М, G в крови что свидетельствует о недостаточности гуморального звена иммунитета у данной категории больных [1 –А, 2 –А, 5 –А, 14 –А].

3. При гипотрофии по мере нарастания дефицита массы тела наблюдается понижение активности ферментов энергетического обмена лимфоцитов сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и α -глицерофосфатдегидрогеназы α -ГФДГ, что сопровождается несостоятельностью неспецифической резистентности [4 –А, 17 –А].

4. При гипотрофии средней и тяжелой степени тяжести отмечаются уменьшения показателей фагоцитарной активности и фагоцитарного индекса нейтрофилов крови, свидетельствующие об угнетении неспецифического звена иммунного ответа [17 –А].

5. Иммунокорректирующая терапия в комплексном лечении детей с гипотрофией способствует нормализации показателей как клеточного, так и гуморального иммунитета, что проявляется улучшением соматического фона у данной категории больных [15 –А, 16-А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. В связи со снижением иммунобиологической резистентности у детей при гипотрофии целесообразно при тяжелой и средней степени тяжести данного фонового состояния исследовать состояние клеточного и гуморального иммунитета.

2. С целью совершенствования диагностики и обнаружения отклонений со стороны иммунной системы на стадии ее активации у больных с гипотрофией необходимо исследовать рецепторы к ИЛ-2 (CD25) и апоптозу (CD95).

3. Для оценки состояния неспецифического иммунитета у детей с гипотрофией целесообразно определять ферментативную активность лимфоцитов (СДГ и α -ГФДГ).

4. С целью модулирования дисбаланса в системах как специфического, так и неспецифического иммунитета рекомендуется включение иммунокорректирующей терапии в комплексном лечении детей с хроническим расстройством питания.

Список литературы

Список использованных источников

1. Алешина Р. М. Синдром вторичной иммунной недостаточности: клиничко-лабораторная характеристика /Р. М. Алешина // Клінічна імунологія. Аллергологія. Інфектологія. – 2007. – № 2. – С. 17–20.
2. Боровик Т.Э. Клиническая диетология / Т.Э.Боровик, К.С. Ладодо. – М.: 2008. -608 с.
3. Бородулина Т.В. Комплексный подход к диагностике и профилактике алиментарно-зависимых заболеваний у детей раннего возраста, воспитывающихся в домах ребенка: автореф. дис....канд. мед. наук / Т.В.Бородулина. – Екатеринбург, 2012. – 28 с.
4. Борисов А.Г. К вопросу о классификации нарушений функционального состояния иммунной системы /А.Г. Борисов, А.А. Савченко, С.В. Смирнова // Сибирский медицинский журнал. - 2008. - №3. – С.13-18
5. Борисов А.Г. Клиническая характеристика нарушения функции иммунной системы / А.Г. Борисов // Медицинская иммунология. - 2013. -№ 2. - С. 45–50.
6. Велижанская Т.А. Этапность формирования нарушений клеточного иммунитета при инфекционном синдроме у детей / Т.А Велижанская, Е.В. Агафонова, К.В. Ситкина // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2008. -№3 – С.8-13.
7. Витамины как основа иммунометаболической терапии /А.А. Савченко [и др.] // Красноярск.: КрасГМУ, 2011. – 213 с.
8. Возгомент О.В. Ультразвуковая оценка состояния периферических органов иммунной системы у детей в условиях различного техногенного воздействия: автореф. дисс....д-ра мед. наук / О.В. Возгомент. – Пермь, 2015. – 46 с.
9. Влияние терапии Т-активином на Т-лимфопоэз при тимомегалии у детей раннего возраста с острым обструктивным бронхитом / А.Д. Донецкова [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2015. – Т. 21, №4. – С. 18-20

10. Грибакин С.Г. Питание ребёнка и иммунитет / С.Г. Грибакин, О.А. Боковская, А.А. Давыдовская // Лечащий врач. -2013. - №8. – с. 78-80.
11. Гурьянова С.В. Иммуномодулирующее влияние катехоламинов на нейтрофилы / С.В. Гурьянова, И.Н. Швыдченко, А.А. Тамбовцева // Аллергология и иммунология. – 2017. - №1. – С.53-54.
12. Додхоев Д. С. Аспекты иммунного статуса у детей с пневмонией на фоне перинатального поражения ЦНС / Д.С. Додхоев, Н.А. Абдуллаева, З.М. Абдуллаева // Вестник Авиценны. – 2011. - №4. – С.123-129.
13. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. – К.: Полиграф плюс, 2010. – 552 с.
14. Детские болезни / А.Ф. Тур [и др.]. – М.: Медицина, 1985. – 608 с.
15. Дефицит кальция и витамина D при хронических заболеваниях желудка и тонкой кишки / Хаустова Г.Г. [и др.] / ДОКТОР.РУ.- 2008. – №1. – С.14-18.
16. Ёдгорова М. Дж. Особенности формирования специфического иммунитета у детей с гипотрофией на вакцинацию против гепатита «В»: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. Дж. Ёдгорова. – Душанбе, 2009. – 24 с.
17. Ёдгорова М. Дж. Характеристика специфического иммунного ответа детей с гипотрофией, получивших полный курс вакцинации против гепатита В / М. Дж. Ёдгорова, Г.С. Мамаджанова // Вестник Авиценны. – 2007. - №2. – С.155-158.
18. Земсков А. М. Типовые иммунные расстройства при различных заболеваниях // А. М. Земсков, В. М. Земсков, И. И. Журихина и соавт. / Русс. мед. журнал. – 2012. – Т. 20, № 3. – С. 82–85.
19. Здравоохранение и деятельность медицинских учреждений за 2016 год /С.Т. Манонов [и др.] // -Душанбе.: Тоджикнашр, 2017. – 367 с.
20. Зыблева С.В. Иммунный статус детей с рецидивирующими заболеваниями ЛОР-органов / С.В. Зыблева, П.Д. Новиков // Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2012. - №1. – С.6-11.

21. Иванова Н.А. Коррекция не иммунных и иммунных факторов риска / Н.А. Иванова // Российский аллергологический журнал. – 2010. - №6. – С.38-43.
22. Иванова Н.А. Часто болеющие дети: нужны ли иммуномодуляторы? / Н.А. Иванова // Пульмонология и аллергология. – 2006. - №4. – С.18-20.
23. Иммунологические показатели пуповинной крови детей, родившихся от женщин с урогенитальной инфекцией /И.И. Ремизова и [др.] //Медицинская иммунология. – 2015. – Т.7,№3. – С.253-260.
24. Иммунонаправленная терапия детей с хроническими заболеваниями органов пищеварения / Я.И. Васечкин [и др.] // Лечащий врач. – 2009. – Т. 5, №6. – С. 56-60.
25. Исследование поглотительной и метаболической активности нейтрофилов периферической крови у детей раннего возраста /Г.И. Гордиенко [и др.] // Педиатрия. – 2003. - №5.- С. 1-3
26. Исмаилов К.И. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у новорожденных при внутриутробных инфекциях /К.И. Исмаилов, М.А. Юсупова, З. А.Мухитдинова // Вестник Авиценны. – 2013. - №3. – С.82-85.
27. Исмаилов К.И. Особенности специфического и неспецифического иммунного статуса у детей с ЖДА / К.И. Исмаилов, Н.Н. Ходжаева // Вестник Авиценны. – 2009. - №1.- с. 112-117.
28. Каплин В.Н. Нетрадиционная иммунология инфекции / В.Н. Каплин. - Пермь: Изд.-во Пермской государственной медицинской академии, 1996. -163 с.
29. Клинико-иммунологические аспекты применения иммуномодулятора тактивин в комплексном лечении часто и длительно болеющих детей / Ияд Халиль [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке. -2003. - №4. – С.211-216
30. Клиническое значение показателей цитокинового статуса в оценке течения постнатальной адаптации детей с задержкой внутриутробного

развития / Л.А. Бахмутова [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. - 2016 – Т. 23, № 4 – С. 183–187

31. Клинико-иммунологическая характеристика часто болеющих детей раннего возраста / С.К. Каряева [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. -2009. - №6. – С. 117-120.
32. Клиническая иммунопатология: руководство /Д. К. Новиков, П. Д. Новиков. – М.: Медицинская литература, 2009. - 464 с.
33. Кудрявцев И.В. Опыт измерения параметров иммунного статуса с использованием шести цветного цитофлуориметрического анализа / И.В. Кудрявцев, А.И. Субботовская // Медицинская иммунология. – 2015. – Т.17,№1. – С. 19-26.
34. Кузнецова Е.Д. Особенности преподавания темы «Белково-энергетическая недостаточность у детей» англоязычным студентам / Е.Д. Кузнецова // Здоровье ребёнка. – 2016. – Т.68, №1. – С. 155-159.
35. Куртасова Л.М. Активность НАД (Ф) – зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови у детей раннего возраста с гипертрофией глоточной миндалины / Л.М.Куртасова, А.Р.Шмидт, Т.В. Лубнина // Медицинская иммунология. – 2014. – Т.16,№2. – С. 381-384.
36. Липатова Е.С. Гипотрофия у детей: клинико-метаболические критерии диагностики: автореф.дис. ...канд. мед.наук \ Е.С. Липатова. – Самара, 2011. – 22 с.
37. Лебедев К. А. Иммунная недостаточность (выявление и лечение)/ К. А. Лебедев, И. Д. Понякина. – М. : Медкнига, 2003. – 443 с.
38. Лечебное питание и медикаментозная терапия гипотрофий / М.И. Александрова, Л.А.Строганов, Ф.Н. Рябчук, М.Д. Шестакова // Вопросы охраны материнства и детства. – 1990.- №7. – С. 56-60.
39. Мазуров Д.В. Оценка внутриклеточного киллинга фагоцитами периферической крови с помощью проточной цитометрии /Д.В. Мазуров, С.В. Дамбаева, Б.В.Пинегин // Иммунология. - 2000. -№2. -С.7-59

40. Маланичева Т.Г. Хронические расстройства питания у детей: метод. рекомендации /Т.Г. Маланичева, Н.В. Зиатдинова, А.М. Закирова. – Казань., 2012. – 47 с.
41. Мацнер Я. Гематология и трансфузиология. – 1993. – Т.38.№8. – С.42-45
42. Мачулина Л.Н., Галькевич Н.В. Хронические расстройства питания у детей первого года жизни: Учебное пособие. – Мн.: БелМА-ПО, 2002. – 40с
43. Маянский А. М. Клинические аспекты фагоцитоза /А.М. Маянский, О.И. Пикуза. – Казань.: Астропринт., 1993 – 112 с.
44. Медико-демографическое исследование Таджикистана 2012. Душанбе, Таджикистан и Calverton, Maryland, USA: АС, МЗ и ICF International.:174-176
45. Митохондриальная дисфункция у детей с печеночными формами гликогеновой болезни / Л.С. Намазова-Баранова [и др.] // Актуальные вопросы педиатрии. Вестник РАМН. – 2014. – Т.7, №8. – С. 78-84.
46. Мошковская Е. Ю. Влияние Т-активина на структурные и функциональные свойства плазматических мембран лимфоцитов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Е. Ю. Мошковская. – Москва, 1995. – 22 с.
47. Муравьева Н.Г. Особенности метаболизма лимфоцитов крови у детей с разными типами дисфункции желчного пузыря / Н.Г. Муравьева, А.А. Савченко, В.Т. Манчук // Сибирский медицинский журнал. – 2013. №4. – С. 43-46.
48. Муругин В.В. Комплекс методов исследования НК – клеток в норме и патологии: автореф. дисс.... канд. мед.наук / В.В. Муругин. – Москва, 2012. – 22 с.
49. Мухаммаднабиева Ф.А. Клинико-иммунологические особенности течения геморрагических диатезов у детей: автореф. дисс.... канд. мед.наук / Ф.А. Мухаммаднабиева. – Душанбе, 2018. – 24 с.

50. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. – М. 2010. - 28-30 с.
51. Национальная программа оптимизации вскармливания детей в возрасте от 1 года до 3 лет в Российской Федерации. – М. 2016. - 7-10 с.
52. Национальное руководство по лечению больных с гипотрофией средней тяжести и с тяжелым течением. – Душанбе.2018. – 108 с.
53. Нарциссов Р.П. Диагностические и прогностические возможности клинической цитохимии в педиатрии / Р.П. Нарциссов // Вестник Гиппократата. – 1998. - №1 – С.10-26.
54. Некоторые клиничко-иммунологические аспекты у часто болеющих детей с гипотрофией / Г.С. Мамаджанова и [др.] // Вестник Авиценны. – 2017. – Т.19,№2. – С.219-225.
55. Нетребенко О.К. Белок в питании грудных детей: нормы потребления и современные рекомендации// Вопросы современной педиатрии, 2002, Т. 1, №1. – С. 44-47.
56. Неудахин Е.В. Характер нарушения энергообмена клетки при хроническом стрессе у детей / Е.В. Неудахин, И.Г. Морено, Е.Н. Гурьева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т.4, №2. – 112-118.
57. Неудахин Е.В. Целесообразность использования препаратов карнитина при лечении хронических расстройств питания у детей / Е.В. Неудахин // практика педиатра. – 2015. - №2. – С. 48-52.
58. Новикова И.А. Современные аспекты клинического применения иммуномодуляторов / И.А. Новикова // Медицинские новости. – 2015. – С.23-26.
59. Особенности белкового обмена у детей раннего возраста в зависимости от вида вскармливания / Мадреймова Ж.К. [и др.] // Международный научный журнал «Символ науки». – 2015. -№6. – С. 313-314.
60. Педиатрическая нутрициология: настоящее и будущее / Т.Э. Боровик [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2012.- №1. – С. 3-10.

61. Печкуров Д.В. Распространённость, структура и клиническая характеристика гипотрофии по данным госпитализации в отделение младшего возраста / Д.В. Печкуров, Е.С. Липатова, Н. А. Володина // Здоровье и образование в XXI веке. – 2006. - №12. – С.593-594.
62. Першин Б.Б. Стресс и иммунитет / Б.Б. Першин, Т.В. Кончугова. – М.: Крон – Пресс. 1996.-160 с.
63. Пинегин Б.В. Применение проточной цитометрии для оценки функциональной активности иммунной системы человека: метод. Рекомендации / Б.В. Пинегин, А.А. Ярилин, А.В. Симонова, С.В. Климова, Д.В. Мазуров. – М., 2001. – 48 с.
64. Протасова Н.В. Иммунологические факторы грудного молока и их влияние на здоровье детей в разные периоды лактации: автореф. дис. ...канд. мед. наук / Н.В. Протасова. – Томск, 2011. – 23 с.
65. Романюк Ф.П. Иммунореабилитация часто и длительно болеющих детей / Ф.П. Романюк, Н.М. Калинина, И.И. Жирносеков // Инфекционные болезни. – 2007. - №6. – С.49-52.
66. Савченко А.А. Витамины как основа иммуннометаболической терапии / А.А. Савченко, Е.Н. Анисимова, А.Г. Борисов, А.В. Кондаков. – Красноярск.: КрасГМУ, 2011. – 213 с.
67. Самсыгина Г.А. Проблемы диагностики и лечения часто болеющих детей на современном этапе / Г.А. Самсыгина, Г.С. Коваль // Педиатрия. – 2010. - №2. – С. 138- 145
68. Сарбасова Ж.О. Часто болеющие дети / Ж.О. Сарбасова // Здоровье и болезни. – 2012. - №5. – С. 111 – 114.
69. Светлова З.В. Иммуномодуляторы в педиатрии / З.В. Светлова // Российские аптеки. – 2012. - №3. – С. 7-9.
70. Семенова Г.Ф. Информативность основного энергообмена митохондрий лимфоцитов периферической крови у детей с хроническими запорами /Г.Ф. Семенова, Е.В. Комарова, А. С. Потапов // Вопросы современной педиатрии. – 2007. – Т.6. №3. – С. 36-42

71. Сорвачева Т.Н. Недостаточность питания у детей раннего возраста. Принципы нутритивной поддержки / Т.Н. Сорвачева, Е.А. Пырева, И.Е. Колтунов. – М.: «КСТ Интерфорум», 2015. – 24 с.
72. Станкевич С.С. Микроэлементный состав грудного молока женщин и состояние здоровья их детей, проживающих в условиях современного города: автореф. дис. ...канд. мед. наук /С.С. Станкевич. – Томск, 2010. – 23 с.
73. Стратегия и принципы иммунокоррекции и иммуномодулирующей терапии / Ю.Н. Федоров [и др.] // Вестник Новгородского Государственного Университета. – 2015. - №86. – С.84-86.
74. Скворцова В.А. Нарушения питания детей раннего возраста / В.А. Скворцова, Т.Э. Боровик, О.К. Нетребенко //Лечащий врач. -2011. - №1 – С.26-31.
75. Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга человека /А.А. Тоголян [и др.] / Медицинская иммунология. – 1999. – Т.1, №5. – С.21-43.
76. Суслова Г.Ф. Динамика ферментного статуса клеток и тканей при болезнях органов пищеварения: автореф. дис. ... д-ра биол. наук / Г.Ф. Суслова.– Москва, 1991.- 30 с.
77. Суслова Г.Ф. Патогенетическое лечение болезни Гиршпрунга у детей / Г.Ф. Суслова, О.Д. Атакулов, А.И. Ленюшкин // Педиатрия. – 1991. - №2. – С.60-65.
78. Тузанкина И.А. Клинико-иммунологические аспекты раннего онтогенеза социально-депривированных детей / И.А. Тузанкина, Е.Л. Истомина // Педиатрия. – 2016. - №1. – с. 89-90.
79. Тутельян В.А. Питание здорового и больного ребёнка / В.А. Тутельян, И. Я. Конь, Б.С. Каганов. – М.: 2009. – 284 с.
80. Филиппова Н.В. Нарушения пищевого поведения у детей раннего возраста / Н.В. Филиппова, Ю.Б. Барыльник, П.И. Солнцева // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2015. - №11. – с. 111-117.

81. Умарова З.К. Изучение влияния факторов риска на возникновение и течение гипотрофии у детей: метод. пособие / З.К. Умарова, М. Дж. Ёдгорова. - Душанбе: ТГМУ, 2009 –29 с.
82. Умарова З.К. Изучение иммуногенности и реактогенности вакцины против гепатита «В» у практически здоровых и детей с гипотрофией: метод.пособие / З.К. Умарова, Ф.Х. Тишова, М. Дж. Ёдгорова. - Душанбе: ТГМУ, 2009 – 23 с.
83. Хаитов Р.М. Иммунология / Р.М. Хаитов. - М.: Гэотар – Медиа, 2016. - 230 с.
84. Хаитов Р.М. Современные иммуномодуляторы. Классификация. Механизм действия / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин. – М.: Фармарус Принт., 2005. – 23с.
85. Хаитов Р.М., Атауллаханов Р.И. Иммуноterapia: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.- 240 с.
86. Хаитов Р. М.Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: руководство для врачей // Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин, А. А. Ярилин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 352 с.
87. Хайдаров Б.М. Детские болезни /Б.М. Хайдаров. – Душанбе.: Ирфон, 2012. – 636 с.
88. Хайдарова О. Ф. Особенности иммунного статуса здоровых и часто болеющих детей в условиях жаркого климата: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.Ф. Хайдарова. – Душанбе, 1997. – 18 с.
89. Хайдуков С.В. Возможности проточной цитофлюориметрии в диагностике инфекционных заболеваний / С. В. Хайдуков, А. В. Зурочка // Инфекция и иммунитет. - 2011. Т. 1, № 1.- С. 59–66.
90. Хайров Х. С. Изучение пищевого статуса женщин и детей в Республике Таджикистан / Х. С. Хайров, К. Исмонов // Вестник академии медицинских наук Таджикистана. – 2014. - №2. – С. 53-60.

91. Хлебовец Н.И. Гипотрофия у детей раннего возраста / Н.И. Хлебовец // Практикующему врачу. – 2015. - №3. – С. 45-49.
92. Ходжаева Н.Н. Клинико – иммунологические особенности течения анемий у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.Н.Ходжаева. – Душанбе, 2012. – 22 с.
93. Царегородцев А.Д. Митохондриальная медицина — проблемы и задачи. / Царегородцев А.Д., Сухоруков В.С // Российский вестник перинатологии и педиатрии. -2012. -№ 4. - С. 4-13.
94. Шабалов Н.П. Детские болезни / Н.П. Шабалов. – Спб.: Питер, 2012.- 928 с.
95. Шмагель К.В. Клетки врожденного иммунитета / К.В. Шмагель, В.А. Черешнев . – Пермь. – ГОУ ВПО ПГМА., 2011. – 242 с.
96. Щеплягина Л. А. Возрастные особенности иммунитета у детей /Л.А. Щеплягина, И.В.Круглова // РМЖ. – 2009. - №23. - С.1564-1567.
97. Якубова З.Х. Фоновые состояния в структуре заболеваемости детей раннего возраста / З.Х. Якубова // Известия академии наук Республики Таджикистан. – 2014. - №2. – С. 59 - 61.
98. Ярилин А.А. Иммунология / А.А. Ярилин. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2010. – 752 с.
99. Ярилин А.А. Т-клетки — недавние эмигранты из тимуса. /А.А. Ярилин, А.Д. Донецкова // Иммунология. – 2012. № 6. – С. 326—34.
100. Achoki R. Mini-review: management of hypoglycaemia in children aged 0-50 months / R. Achoki, N. Opiyo, M. English // Journal of Tropical Pediatrics. 2010. – V.56, №4. – P.227-234.
101. Alzoghaibi M.A. Concepts of oxidative stress and antioxidant defense in Crohn's disease /Alzoghaibi M.A //World J. Gastroenterology. – 2013. – V.19, №39. –P. 6540-6547.

- 102.** Batista F. Novel aspects of B cell response to vaccination and viral infection/
Batista F.Gaya FM, Martinez N // European journal of Immunology. – 2016.
- №1. – P. 46-47.
- 103.** Socioeconomic inequality in malnutrition in developing countries / E.V. Poel
[et al.] // Bulletin of the World Health Organization. – 2008. - V.86. – P.282-
291.
- 104.** Cellular immunity in semistarved states in hospitalized adults / B.R. Bistran
[et al] // Am. J. Clin. Nutr. — 1975. — Vol. 28. — P. 1148-1155.
- 105.** Cell – mediated immune responses in malnourished host / S. Fakhir [et al.]
//J. of Tropical Pediatrics. – 1989- V. 35, №4. –P. 175-178.
- 106.** CD 95 expression in white blood cells of malnourished infants during
hospitalization and catch up growth / M.F. Nassar [et al.] // East Mediterr
Health. – 2009. – V.15.- P. 574-583.
- 107.** Christine V.K. Malnutrition in developing countries / V.K. Christine, S.
Allen // Paediatrics and child health. –2015. – V.25, №9. – P.422-427.
- 108.** Cloonan S.M. Mitochondria: commanders of innat immunity and disease? /
S.M. Cloonan, A. M. Choi // Curr. Opin. Immunol.– 2012. – V. 24, №1. – P.
32-40.
- 109.** Cunningham – Rundle S. / Mechanisms of nutrient tmodulation of the
immune response //S. Cunningham – Rundle, D.F. McNeeley, A. Moon //
Journal Allergy and Clinical Immunology. – 2005. - №115. – P. 1119-1128 .
- 110.** Don M. / Recurrent respiratory infections and phagocytosis in childhood //
M.Don // Pediatr. Int.– 2007.-№49. – P. 40-47
- 111.** De-Regil M. Intermittent iron supplementation for improving nutrition and
development in children under 12 years of age/ M. De-Regil, M. Jefferds, A.
Sylvetsky, T. Dowswel //-2011.Cochrane Database of S.P. Issue 1.Art.No.:
CD-009085.pub2
- 112.** Early Enteral Nutrition Is Associated with Lower Mortality in Critically ill
Children / T.A. Mikhailov [et al.] // JPEN J Parenter Enteral Nutr. - 2014. –
V.4, P.32-48

- 113.** Emily W. Malnutrition in developing countries / W. Emily, A. Allen // Paediatrics and child health. – 2011. – Vol. 21. – P. 418-424.
- 114.** Evaluation of a method for measurement of intracellular killing of *Staphylococcus aureus* in human neutrophil granulocytes/ S.L. Nielsen [et al.] // APMIS. – 1995. - V.6, P.460-468.
- 115.** Field C.J. Nutrients and their role in host resistance to infection / C.J. Field, I. R Johnson, P.D. Schley // J. Leukoc. Biol. — 2002. — Vol. 71. — P. 16-32.
- 116.** Flow cytometry study of lymphocyte subsets in malnourished and well nourished children with bacterial infection / Najera O. [et al.] // Clinical diagnostic laboratory immunology. – 2004. – Vol. 11. – P. 577-580.
- 117.** How many child deaths can we prevent this year? / G. Jones [et al] // Bellagio Child Survival Study Group. // Lancet. – 2003. -№362. P. 65–71.
- 118.** Impact of childhood malnutrition on host defense and infection / K.I. Marwa [et al.] // Clinical Microbiology Reviews. – 2017.- V.30, №4.-P. 919-971.
- 119.** Immuno-nutritional recovery of children with severe malnutrition / P.Chevalier [et al.] // Sante. – 1996. – V.6, №4.-P. 201-208.
- 120.** Impaired glucose absorption in children with severe malnutrition / R.H. Bandsma [et al.] //Journal of Pediatrics. – 2011. - №158. – P.283-287.
- 121.** Investigation of food acceptability and feeding practices for lipid nutrient supplements and blended flours used to treat moderate malnutrition / R.J.Wang [et al.] // J. Nutrition Education Behav. – 2013. -№45. –P.258–263.
- 122.** Kolacek S. Enteral nutrition / S. Kolacek // World Rev Nutr Diet. – 2013. №108. P. 86–90
- 123.** Koopman W.J. Monogenic mitochondrial disorders / W.J. Koopman, P.H. Willems, J.A. Smeitink // National English Medicine Journal. – 2012. – V. 366, №12.–P.1132-1141.
- 124.** Lisa C.S. Explaining child malnutrition in developing countries: A cross-country analysis / C. S. Lisa, L. J. Haddad // Intl. Food Policy Res. Institute – 2000. –V.22, №4. – P.245-248.

- 125.** Lymphocytes intracellular enzymes activity in children with hepatic form of glycogen storage disease / O. Kurbatova [et al.]// J. Inher. Metab. Diseases.– 2013.-№ 36. P. 226-228
- 126.** Lochs H. Introductory to the ESPEN guidelines on Enteral Nutrition Terminology, definitions and general topics / H. Lochs, S.P. Allison ,R.Meier // Clin Nutr. – 2006. №25. – P.180–186.
- 127.** Lochs H. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition / H. Lochs [et al.] // Gastroenterology. Clin Nutr.- 2006. V.25, №2. – P.260–274.
- 128.** Microtechnique for studying chemiluminescence response of phagocytes using whole blood and its application to the evaluation of phagocytes in pregnancy /R. J. Selvaraj[et al.] // A Journal of the reticuloendothelial society – 1982. -V.31, №3, pt.16. -P.3-16.
- 129.** Malnutrition alters the rates of apoptosis in splenocytes and thymocyte subpopulations of rats / R. Ortiz [et al.] // Clinical Experimental Immunology – 2009. –V.155. – P.96-106/
- 130.** Malnutrition as an underlying cause of childhood deaths associated with infectious diseases in developing countries / A. L. Rice [et al.] // Bulletin of the World Health Organization – 2000. – №78. – P. 1207-122.
- 131.** Malnutrition, cell-mediated immune deficiency and acute upper respiratory infections in rural Bangladeshi children / K.Zaman [et al.] // Acta Paediatr. – 1997. – V.86, №9. – P. 923-927.
- 132.** Malnutrition suppresses cell cycle progression of hematopoietic progenitor cells / Nakajima [et al.] // Nutrition. -2014. - №30. – P. 83-89.
- 133.** Martin E. Flow cytometric assay for quantifying opsonophagocytosis and killing of Staphylococcus aureus by peripheral blood leukocytes /E.Martin, S. Bhakdi //J. Clin. Microbiology. -1992. -№9. -P.2246-2255.
- 134.** Marzia L. Specially formulated foods for treating children with moderate acute malnutrition in low-and middle income countries /L. Marzia, L.Rubert, P. Pani // -2013. Cochrane Database of S.P. Issue 10.Art. No.:CD-009584.pub.2

135. Nunnari J. Mitochondria: in sickness and health / J.Nunnari,A. Suomalainen // Cell. -2012. – V. 148,№6, - P. 1145-1159.
136. Norris M.G. What is the true enzyme kinetics in the biological system? An investigation of macromolecular crowding effect upon enzyme kinetics of glucose-6-phosphate dehydrogenase // Norris M.G., Malys N // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2011. - V. 405, №3.- P. 388-392.
137. Olat Muller. Malnutrition and health in developing countries / O. Muller, M. Krawinkel // Canadian Medical Association Journal. – 2005. - V.173, №3. – P. 279-286.
138. Plasma electrolytes, total cholesterol, liver enzymes and selected antioxidant status in protein energy malnutrition / M. H. Etukudo [et al.] // Afr. J. Med. Sciences. – 1999.- V.28, №1. – P.5-81.
139. Protein-energy malnutrition halts hemopoietic progenitor cells in the G0/G1 cell cycle stage /P. Borelli [et al.] //Braz.J.Med. - 2009. – №42. –P. 523-530.
140. Protein malnutrition affects spleen cell proliferation and IL-2 and IL-10 production by affecting the STAT-1 and STAT-2 balance / A.S. Mello [et al.] // Inflammation. – 2014.-V.37. – P.2125-2138.
141. Protein malnutrition induces bone marrow mesenchymal stem cells commitment to adipogenic differentiation leading to hematopoietic failure / M.C. Cunha [et al.] // PLoS.one. – 2013. – V.8. – P.1252-1263.
142. Pagliarini D.J. Hallmarks of a new era in mitochondrial biochemistry / D.J. Pagliarini, J.Rutter // Genes Dev.-2013. –V. 27, № 24. – P. 2615-2627.
143. Pallardo F.V. Role of nuclear glutathione as a key regulator of cell proliferation /F.V. Pallardo, J Markovic,J.Garcia-Gimenez // Aspects Med. – 2009. -V. 30, №1. –P.77-85.
144. Preventing acute malnutrition among young children in crises: a prospective intervention study in Niger / C. Langendorf [et al.] // Plos Medicine. – 2014. V.11, №7. P.1-15.

- 145.** Qiuyan P. Changes of phagocytic function of monocytes and neutrophils in critically ill children / P.Qiuyan, Z. Culping // *MOJ Womens Health*. - 2017. – V.5, №5. – P.277-280.
- 146.** Ratnam J. S. Phagocytosis and leucocyte enzymes in protein-calorie malnutrition / J.S. Ratnam, K. B. Seetharam // *Biochemical Journal*. – 1972. – V.25, №1. – P.255-259.
- 147.** Rutter J. Succinate dehydrogenase – assembly, regulation and role in human disease / J. Rutter J, D.R. Winge, J. D. Schiffman // *Mitochondrion*. – 2010. – V. 10, №4. – P. 393-401.
- 148.** Schoonees A. Ready-to-use therapeutic food for home-based treatment of severe acute malnutrition in children from six months to five years of age/A. Schoonees, M. Lombard, A. Musekiwa, Etienne Nel, J. Volmin// - 2013.Cochrane Database of S.P. Issue 10.Art. No.: CD -009000.pub2
- 149.** Scott I. The role of mitochondria in the mammalian antiviral defense system / I Scott // *Mitochondrion*.– 2010. -P.10, №4. – P. 316-320.
- 150.** Schon E.A. Human mitochondrial DNA: roles of inherited and somatic mutations / E.A.Schon, S. Di Mauro, M Hirano // *Nat. Rev. Genet*. – 2012. – V. 13, №12. -P. 878-890.
- 151.** Serum albumin and transferrin protein energy malnutrition. Their use in assessment of marginal undernutrition and the prognosis of severe undernutrition / P.J. Reeds [et al.] // *Br.J.Nutr*. – 1976. – V.36, №2. – P.255-263.
- 152.** Stanton R.C. Glucose-6-phosphate dehydrogenase, NADPH, and cell survival /R.C. Stanton // *IUBMB Life*. -2012. - V. 64,№5. -P. 362-369.
- 153.** T and B lymphocyte rosetting in undernourished children / B.G. Bang [et al.] // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med*. – 1975. – V.149,№1. – P. 199-202.
- 154.** The effects of malnutrition on child mortality in developing countries / D.L. Pelletier [et al.] // Author information Division of Nutritional Sciences, Cornell University, Ithaca, New York 14853, USA.

- 155.** The effects of malnutrition on secretory and cellular immune processes /R.R. Watson [et al.] // CRC Crit. Rev. Food Sci. Nutr. – 1979. – V.12, №2. –P.113-156.
- 156.** Tobon A. Metabolic myopathies /A.Tobon // Continuum Minneap. Minn. 2013. – V. 19, №6. – P. 1571-1597.

Список публикаций соискателя учёной степени

Статьи в рецензируемых журналах

- 1-А.** Расулова С.А. Особенности гуморального иммунитета и белково-электролитного гомеостаза у детей при гипотрофии / К. И. Исмоилов, С.А. Расулова //Ж. «Вестник Авиценны». – Душанбе.- №3.- С.86-89.
- 2 –А.** Расулова С.А.Состояние некоторых гематологических и иммунологических показателей у детей при хронических расстройствах питания / С.А. Расулова, К. И. Исмоилов // Вестник академии медицинских наук Таджикистана. – Душанбе.- 2017. - №2.– С.16-20.
- 3 – А.** Расулова С.А. Состояние специфического звена иммунитета у детей с гипотрофией / С.А. Расулова, К. И. Исмоилов// Ж. «Вестник Авиценны». – Душанбе. -2017.- №2.-С. 214-218.
- 4 –А.** Расулова С.А.Степень синхронности между показателями специфического и неспецифического иммунитета у детей с гипотрофией \ С.А. Расулова, К.И. Исмаилов \ Ж. «Вестник академии медицинских наук Таджикистана». – Душанбе. - 2018. – №4. – С.

Статьи и тезисы в сборниках конференции:

- 5 – А.** Расулова С.А. Состояние гуморального иммунитета у детей с хроническим расстройством питания /С.А. Расулова, К. И. Исмоилов// Ж.«Педиатрия и детская хирургия Таджикистана».- Душанбе. - 2015.-№4. - С.11-14.

- 6 – А. Расулова С.А. Особенности белкового гомеостаза и гуморального иммунитета у детей с хроническим расстройством питания / С.А. Расулова, К. И. Исмоилов // Материалы 63-й годичной научно-практической конференции ТГМУ им. АбуалиибниСино «Вклад медицинской науки в оздоровлении семьи».- Душанбе. - 2015. – С.208-210.
- 7 – А.Расулова С.А. Состояние фосфорно-кальциевого обмена у детей с гипотрофией / С.А. Расулова, К. И. Исмоилов// Ж.Педиатрия и детская хирургия Таджикистана – Душанбе.-2016. – №4.- С.28-30.
- 8 –А. Расулова С.А. Состояние электролитного гомеостаза у детей при гипотрофии / С.А. Расулова, К. И. Исмоилов // Материалы 11-ой годичной научно-практической конференции ТГМУ им. АбуалиибниСино «Медицинская наука: достижения и перспективы» – Душанбе. - 2016. – С.278-279.
- 9 – А. Расулова С.А. Клинико-иммунологическая характеристика детей с гипотрофией/С.А. Расулова, К.И. Исмоилов // Ж. «Педиатрия и детская хирургия Таджикистана – Душанбе».-2016.-№2. – С.9-11.
- 10 – А.Расулова С.А. Особенности некоторых параметров гомеостаза у детей с гипотрофией/ С.А. Расулова, К. И. Исмоилов// Материалы 64-й годичной научно-практической конференции ТГМУ им. АбуалиибниСино«Проблемы теории и практики современной медицины». – Душанбе. - 2016. – С.175-177.
- 11 – А.Расулова С.А Њолатигоместази электролиті дар кўдакони гирифтори гипотрофия/ С.А. Расулова, К. И. Исмоилов// Ж. «Авли Зуњал». – Душанбе.-2016. –№2.- С.54-55.
- 12 – А. Њолати мубодилаи Са ва Р дар кўдакони гирифтори ихтилоли музмини ғизо / С.А. Расулова, К. И. Исмоилов// Ж. «Авли Зуњал». – Душанбе.-2016. –№4.- С.54-55.

- 13 -А.** Расулова С.А. Состояние специфического иммунитета у детей с ХРП /С.А. Расулова, М.А. Якубова // Материалы 12-ой годичной научно-практической конференции ТГМУ им. АбуалиибниСино «Роль молодежи в развитии медицинской науки».- Душанбе. - 2017. – С.272.
- 14– А.** Расулова С.А.Особенности специфического иммунитета у детей при гипотрофии / С.А. Расулова, К.И. Исмоилов // Материалы 65-ой годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино«Фундаментальные и прикладные исследования в современном мире».- Душанбе.- 2017. – С.248-251.
- 15– А.** Расулова С.А. Особенности иммунного статуса у детей с гипотрофией / С.А. Расулова, К.И. Исмоилов, М.С. Рустамова // Ж. «Педиатрия и детская хирургия Таджикистана» – Душанбе. - 2017.-№2 – С.7-12.
- 16 - А.** Расулова С.А.Местоиммунокорригирующей терапии в комплексном лечении больных с гипотрофией \ С.А. Расулова, К.И. Исмаилов \ Ж.«Педиатрия и детская хирургия Таджикистана». – Душанбе. - 2018.-№3 – С.8-13.
- 17 – А.** Расулова С.А. Эффективность иммунокоррегирующей терапии в комплексном лечении хронических расстройств питания у детей \ С.А. Расулова \ Материалы 13-ой годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Медицинская наука: новые возможности». - Душанбе.-2018.- С.338.
- 18 – А.** Расулова С.А. Уровень взаимосвязи между показателями специфического и неспецифического иммунитета у детей с ХРП \ С.А. Расулова, К.И. Исмаилов \ Материалы 66-ой годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Роль и место инновационных технологий в современной медицине». – Душанбе.-2018.- С.683-685.