

Liliin E.T., Bykova O.V. Problems of modern rehabilitation. *Detskaya i podrostkovaya reabilitatsiya*. 2014; 1 (22): 8–12. (In Russ.)

3. Бомбарди́рова Е.П., Яцык Г.В., Степанов. А.А. Лечение и реабилитация перинатальных поражений нервной системы у детей первых месяцев жизни. *Леч. врач.* 2005; (2): 67–69. [Bombardirova E.P., Yatsyk G.V., Stepanov A.A. Treatment and rehabilitation for perinatal lesions in children nervous system during the first months of life. *Lechashchiy vrach*. 2005; (2): 67–69. (In Russ.)]

4. Журба Л.Т., Мاستюкова Е.М. *Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни*. М.: Медицина. 1981; 268 с. [Zhurba L.T., Mastiukova E.M. *Naruseniye psikhomotornogo razvitiya detei pervogo goda zhizni*. (Violation of psychomotor development in children of the first year of life.) Moscow: Meditsina. 1981; 268 p. (In Russ.)]

5. Полуструев А.В., Артеменко Е.П., Якименко С.Н. *Теоретические и методические основы восстановления физической работоспособности травматологических больных с переломами длинных и трубчатых костей*. Омск: СибГАФК. 1999; 152 с. [Polustruyev A.V., Artemenko E.P., Yakimenko S.N. *Teoreticheskie i metodicheskiye osnovy vosstanovleniya fizicheskoy rabotosposobnosti travmatologicheskikh*

bolnykh s perelomami dlinnykh i trubchatykh kostey. (Theoretical and methodological basis for the physical efficiency restoration of trauma patients with long tubular bones fractures.) Omsk: SibGAFK. 1999; 152 p. (In Russ.)]

6. Ратнер А.Ю. *Неврология новорождённых*. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. 2005; 368 с. [Ratner A.Yu. *Nevrologiya novorozhdennykh*. (Neurology of the newborn.) Moscow: BINOM. Laboratoriya znanii. 2005; 368 p. (In Russ.)]

7. Скворцов И.А. *Неврология развития*. М.: Литтерра. 2008; 544 с. [Skvortsov I.A. *Nevrologiya razvitiya*. (Developmental neurology.) Moscow: Litterra. 2008; 544 p. (In Russ.)]

8. Указ Президента РФ от 12.05.2009 №537 (ред. от 01.07.2014) «О стратегии национальной безопасности Российской Федерации до 2020 года» [The Decree of the President of the Russian Federation №537, issued at 12.05.2009 (ed. on 01.07.2014) «On the National Security Strategy of the Russian Federation until 2020». (In Russ.)]

9. Семёнова К.А. Проблема восстановительного лечения детского церебрального паралича. *Ж. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова*. 2012; (7): 9–13. [Semenova K.A. The problem of rehabilitation of children cerebral palsy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012; (7): 9–13. (In Russ.)]

УДК 616.24-007.17: 612.017.1: 616-092.19

ИММУННЫЙ СТАТУС ПРИ БРОНХОЛЁГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ

Ильгар Алмас оглы Мустафаев^{1*}, Лала Исмаил кызы Аллахвердиева²,
Алевтина Викторовна Богданова³

¹Научно-исследовательский институт лёгочных заболеваний, г. Баку, Азербайджан;

²Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан;

³Научно-исследовательский институт пульмонологии Государственного медицинского университета им. акад. Павлова, г. Санкт-Петербург, Россия

Поступила 19.02.2016; принята в печать 04.03.2016.

Реферат

Цель. Изучить состояние клеточного и гуморального иммунитета при бронхолёгочной дисплазии у детей

Методы. Проанализированы истории болезни и амбулаторные карты 103 детей в возрасте от 1-го дня жизни до 3 лет: 58 мальчиков и 45 девочек. Определяли маркёры хелперной и супрессорной активности Т-лимфоцитов, показатель иммунорегуляторного индекса, маркёры В-лимфоцитов, концентрации основных трёх классов иммуноглобулинов, про- и противовоспалительных интерлейкинов, циркулирующих иммунных комплексов.

Результаты. В фазе обострения хелперная активность находилась на нижней границе нормы (42,1±0,9) и статистически значимо повышалась в фазе ремиссии (52,6±0,8), не превышая при этом нормативные показатели. Процентное содержание CD8-лимфоцитов в крови оставалось в пределах референтных показателей как при обострении воспалительного процесса, так и в фазе ремиссии. Показатель иммунорегуляторного индекса был выше нормы как в фазе обострения, так и в фазе ремиссии, со снижением в фазе ремиссии. Концентрация провоспалительного интерлейкина-4 в период обострения превышала нормативные показатели в 1,5 раза и составляла 21,0±0,6 пг/мл. В стадии ремиссии происходила его нормализация (11,1±0,4 пг/мл). Уровни интерлейкина-8 и интерферона γ в стадии обострения значительно превышали норму и составляли 70,3±1,2 и 15,1±0,4 пг/мл соответственно. Концентрация фактора некроза опухоли находилась на верхней границе нормы (19,54±0,29 пг/мл). Гуморальный иммунный ответ характеризовался незначительным снижением уровня иммуноглобулина А, некоторым повышением иммуноглобулина G и значительным увеличением концентрации циркулирующих иммунных комплексов (109,5±6,6 у.е.) в фазе обострения.

Вывод. Для бронхолёгочной дисплазии нехарактерна выраженная иммуносупрессия; выявленные изменения являются адекватным иммунным ответом на вирусно-бактериальную инфекцию в период обострения заболевания.

Ключевые слова: бронхолёгочная дисплазия, клеточный иммунитет, цитокиновый статус, гуморальный иммунитет.

IMMUNE STATUS IN BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

I.A. Mustafayev¹, L.I. Allahverdieva², A.V. Bogdanova³

¹Scientific Research Institute of Lung Diseases, Baku, Azerbaijan;

²Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan;

³Research Institute of Pulmonology of the State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

Aim. To study cell-mediated and humoral immunity in bronchopulmonary dysplasia in children.

Methods. The inpatient and outpatient medical records of 103 children from the 1st day of life up to 3 years of age: 58 boys and 45 girls, were analyzed. T-lymphocytes helper and suppressor activity markers, the immunoregulatory index, B-lymphocytes markers, concentration of the three main immunoglobulins classes, pro- and anti-inflammatory interleukins, circulating immune complexes were determined.

Results. The helper activity in exacerbation phase was at the lower limit of normal (42.1 ± 0.9) and significantly increased in remission phase (52.6 ± 0.8), without exceeding the reference values. CD8 lymphocytes percentage in the blood remained within the reference ranges both in exacerbation of inflammation and in remission phase. Immunoregulatory index was above normal both in the exacerbation and in the remission phases, reducing in remission phase. Pro-inflammatory interleukin-4 concentration in the exacerbation period exceeded reference values by 1.5 times and amounted to 21.0 ± 0.6 pg/ml. In the remission phase its normalization (11.1 ± 0.4 pg/ml) appeared. Interleukin-8 and interferon- γ levels in the exacerbation stage were significantly higher than normal and amounted to 70.3 ± 1.2 and 15.1 ± 0.4 pg/ml, respectively. The tumor necrosis factor concentration was at the upper limit of normal (19.54 ± 0.29 pg/ml). The humoral immune response was characterized by a slight decrease in the immunoglobulin A level, some increase in immunoglobulin G and a significant increase in the circulating immune complexes concentration (109.5 ± 6.6 units) in the exacerbation phase.

Conclusion. Pronounced immunosuppression is uncharacteristic for bronchopulmonary dysplasia; identified changes are an adequate immune response to viral and bacterial infection in the acute phase of disease.

Keywords: bronchopulmonary dysplasia, cell-mediated immunity, cytokine status, humoral immunity.

Бронхолёгочная дисплазия (БЛД) — хроническое приобретённое заболевание лёгких, развивающееся у новорождённых в процессе терапии респираторных расстройств с помощью искусственной вентиляции лёгких с высокими концентрациями кислорода, проявляющееся длительной (не менее 28 сут) кислородозависимостью, дыхательной недостаточностью, гипоксемией, стойкими обструктивными нарушениями и характерными рентгенографическими изменениями [1, 6].

Первичные (респираторные расстройства) и ятрогенные (баротравма, высокие концентрации кислорода) повреждения лёгких при БЛД сочетаются с повреждением лёгочной ткани вследствие генерализованной воспалительной реакции, которая сопровождается повышением уровня свободных радикалов кислорода, воспалительных медиаторов, провоспалительных цитокинов (интерлейкинов-1 β , -6, -8, фактора некроза опухоли α), обнаруживаемых в бронхоальвеолярном лаваже у детей с БЛД [4, 7, 10].

По данным литературы, в развитии обострений патологического процесса в бронхолёгочном аппарате несомненную роль играют вирусные инфекции, внеклеточные и внутриклеточные патогены, что приводит к активации защитных сил организма [3, 8, 11, 12]. Несомненно, развивающаяся воспалительная реакция — результат иммунопатологических процессов, протекающих на клеточном и гуморальном уровнях [2, 5, 9]. Однако исследования в этом направлении немногочисленны.

Цель исследования — изучить состояние клеточного и гуморального иммунитета при БЛД у детей.

Под наблюдением находились 103 ре-

бёнка в возрасте от 1-го дня жизни до 3 лет: 58 мальчиков и 45 девочек. Диагноз БЛД формулировали в соответствии с классификацией болезней органов дыхания у детей [12]. Исследования проводили в периоды обострения и ремиссии патологического процесса до 3-летнего возраста. Индивидуальные карты-опросники, составленные на каждого пациента, включали анамнестические, клинические данные, а также результаты рентгенологического, спирометрического и лабораторного исследований.

Изучение клеточного иммунитета осуществляли с использованием моноклональных антител к дифференцировочным антигенам CD3, CD4, CD8, CD20 и вычислением иммунорегуляторного индекса CD4/CD8. Количество лимфоцитов определяли путём их подсчёта в окрашенном мазке крови под микроскопом. Концентрацию интерлейкинов-4 и -8, интерферона γ и фактора некроза опухоли изучали методом иммуноферментного анализа.

Исследование гуморального звена иммунитета включало анализ основных трёх классов (A, G и M) иммуноглобулинов (Ig) с использованием метода радиальной иммунодиффузии по Манчини. Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов изучали в тесте преципитации с полиэтиленгликолем.

Проверку статистической значимости различий между периодом обострения и ремиссии проводили с использованием критерия Стьюдента для связанных выборок. Для проверки согласованности выборочных распределений с нормальным применяли критерий Колмогорова. Во всех случаях использования статистических критериев нулевая гипотеза отклонялась при $p < 0,05$.

У всех детей на 2–3-й день жизни пос-

Состояние клеточного иммунитета в зависимости от стадии заболевания

Показатели \ Фаза болезни	Обострение	Ремиссия	Нормативные показатели
CD3, %	48,6±0,7	55,2±0,6*	58–76
CD4, %	42,1±0,9	52,6±0,8*	36–55
CD8, %	25,4±0,7	30,4±0,1	17–37
ИРИ	1,89±0,1	1,79±0,06*	1,1–1,2
CD20, %	16,4±0,7	16,9±0,4	8–19
Лимфоциты, % в лейкоцитарной формуле	27,3±1,1	31,9±0,6	13–37

Примечание: *статистическая значимость различий с показателями в периоде обострения ($p < 0,05$); ИРИ — иммунорегуляторный индекс.

ле родов происходило развитие и стремительное прогрессирование дыхательной недостаточности, что являлось показателем для искусственной вентиляции лёгких с использованием высоких доз кислорода. Гестационный возраст новорождённых составлял $31,3 \pm 1,4$ нед, средняя масса тела — $2050 \pm 0,450$ г.

Динамическое наблюдение за больными показало, что обострения заболевания на фоне острой респираторной вирусной и вторичной бактериальной инфекции повторялись 3–4 раза в год и протекали тяжело в 64% случаев. Среднетяжёлое течение респираторных инфекций зарегистрировано у 36% детей.

Ведущим клиническим синдромом была бронхиальная обструкция, проявлявшаяся одышкой, свистящим дыханием и кашлем. Признаки интоксикации, такие как гипертермия, озноб, потеря аппетита, недомогание, тошнота, вялость, зафиксированы в 73% случаев.

У всех больных в период обострения аускультативная картина характеризовалась наличием диффузных сухих свистящих и жужжащих, а также разнокалиберных влажных хрипов по всем лёгочным полям. Для стадии ремиссии было характерно значительное уменьшение, но сохранение спастического кашля у 30% больных. Нарастание одышки при физической нагрузке отмечалось в 74% случаев. В лёгких выслушивались редкие локальные мелкопузырчатые влажные и непостоянные сухие свистящие хрипы у 58% наблюдаемых детей. В 38% случаев аускультация лёгких выявляла жёсткое дыхание с удлинённым выдохом.

Иммунологические исследования проводили больным не сразу после рождения, а в первый и последующие эпизоды обострения патологического процесса в респираторном тракте в возрасте от 1 мес до 3 лет. Изучение клеточного звена иммунитета в период

обострения выявило следующие особенности (табл. 1).

Процентное содержание CD3-мультипротеинового комплекса на поверхности Т-лимфоцитов, в функции которого входят передача сигналов в клетку и стабилизация Т-клеточного рецептора на поверхности мембраны, было снижено в фазе обострения по сравнению с показателями в фазе ремиссии ($p < 0,01$). Однако даже в фазе ремиссии уровень CD3 оставался ниже нормы.

Динамический анализ CD4-маркёров Т-хелперов показал, что в фазе обострения хелперная активность Т-лимфоцитов находилась на нижней границе нормы, статистически значимо повышалась в фазе ремиссии, не превышая нормативные показатели. Процентное содержание CD8-лимфоцитов в крови оставалось в пределах референтных показателей как при обострении воспалительного процесса, так и в фазе ремиссии.

Ведущее значение в оценке состояния иммунной системы имеет соотношение хелперов и супрессоров в периферической крови (CD4/CD8) — иммунорегуляторный индекс. Известно, что его снижение менее 0,9 позволяет заподозрить иммунодефицитное состояние, а его повышение до 2,5 свидетельствует о наличии аутоиммунного процесса или высокого риске его развития. В настоящем исследовании иммунорегуляторный индекс был выше нормы как в фазе обострения, так и в фазе ремиссии, со снижением в процессе течения заболевания.

Указанные результаты свидетельствуют о том, что у больных с БЛД признаки выраженной иммуносупрессии по клеточному типу отсутствуют.

Концентрация интерлейкина-4 в период обострения болезни в 1,5 раза превышала верхние границы нормативных показателей. В стадии ремиссии отмечалось статистически значимое его снижение до нормативных показателей.

Таблица 2

Состояние цитокинового статуса больных в зависимости от фазы бронхолёгочной дисплазии

Показатели, пг/мл \ Фаза болезни	Обострение	Ремиссия	Нормативные показатели
Интерлейкин-4	21,0±0,6	11,1±0,4*	0–13
Интерлейкин-8	70,3±1,2	25,0±1,0*	0–30
Фактор некроза опухоли	8,07±0,25	4,33±0,19	0–9
Интерферон γ	15,1±0,4	5,6±0,4*	0–10

Примечание: *статистическая значимость различий с показателями в периоде обострения ($p < 0,05$).

Таблица 3

Состояние гуморального иммунитета в зависимости от фазы бронхолёгочной дисплазии

Показатели \ Фаза болезни	Обострение	Ремиссия	Нормативные показатели
Иммуноглобулин А, мг/дл	135,0±6,2	278,0±11,5*	90–450
Иммуноглобулин G, мг/дл	1195,3±28,9	1191,9±25,4	800–1800
Иммуноглобулин M, мг/дл	198,6±13,2	156,3±7,4	60–280
Циркулирующие иммунные комплексы, у.е.	109,5±6,6	54,4±2,2*	40–50

Примечание: *статистическая значимость различий с показателями в периоде обострения ($p < 0,05$).

Полученные результаты указывают на выраженную активность воспалительного процесса при БЛД в периоде обострения, что, видимо, обусловлено влиянием текущей вирусно-бактериальной инфекции. Стадия обострения характеризовалась выраженным повышением концентрации провоспалительных цитокинов — интерлейкина-8 и интерферона γ . Содержание фактора некроза опухоли находилось на верхней границе нормы.

В стадии обострения лейкотриеновая активность, выражающаяся в усиленном синтезе про- и противовоспалительных цитокинов, указывает на хорошие компенсаторные возможности организма. В стадии ремиссии происходит нормализация всех показателей цитокинового ряда (табл. 2).

Анализ состояния гуморального иммунитета в стадии обострения выявил незначительное снижение уровня Ig A, приближая его к нижней границе нормы (табл. 3).

Главная роль IgA — защита дыхательных путей, урогенитального и желудочно-кишечного тракта от инфекции. Секреторный IgA обладает выраженным антиадсорбционным действием: препятствует прикреплению бактерий к поверхности эпителиальных клеток, предотвращает адгезию, без которой бактериальное повреждение клетки становится невозможным. Соответственно, снижение концентрации Ig этого класса ассоциируется с повышением восприимчивости организма к инфекции, что проявляется в частых простудных заболеваниях респираторного тракта.

Антитела класса IgG играют основополагающую роль в обеспечении длительного гуморального иммунитета после перенесённого инфекционного заболевания. В период обострения заболевания концентрация IgG была несколько повышена и приближалась к верхней границе нормы, что указывало на хороший гуморальный ответ.

Характеризуя место IgM в гуморальном ответе, можно сказать, что они агглютинируют бактерии, нейтрализуют вирусы, активируют комплемент в сыворотке крови. IgM играют важную роль в элиминации возбудителя из кровеносного русла, в активации фагоцитоза.

При БЛД как в стадии обострения, так и в период ремиссии уровень IgM оставался в пределах нормы. Однако при обострении его концентрация повышалась в пределах нормативных показателей, что указывало на активное участие IgM в противовоспалительных процессах.

Показатель циркулирующих иммунных комплексов в период обострения более чем в 2 раза превышал норму и снижался по мере угасания активности воспалительного процесса (см. табл. 3).

Анализ лабораторных данных, проведённый в различные фазы течения БЛД, позволил установить адекватный иммунный ответ как в стадии обострения, так и в период ремиссии заболевания. Была выявлена незначительная Т-клеточная иммуносупрессия в период обострения с улучшением показателей в фазе ремиссии.

Оценка состояния цитокинового статуса

показала отклонения от нормы в виде повышения концентраций про- и противовоспалительных интерлейкинов в фазе обострения патологического процесса при БЛД. Повышенный уровень цитокинов сохраняется и в периоде ремиссии, что можно объяснить сохранением воспалительного процесса в мелких бронхах.

Гуморальный иммунный ответ характеризовался угнетением синтеза IgA, повышением концентрации IgG и циркулирующих иммунных комплексов, что указывает на наличие в генезе патологического процесса инфекционного фактора. В период ремиссии отмечена нормализация показателей сывороточных Ig.

ВЫВОД

Проведённое исследование показало, что для бронхолегочной дисплазии нехарактерна выраженная иммуносупрессия. Выявленные изменения являются адекватным иммунным ответом на вирусно-бактериальную инфекцию в период обострения заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Геппе Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К., Мизерницкий Ю.Л. Новая рабочая классификация бронхолегочных заболеваний у детей. *Доктор Ру*. 2009; (1): 7–13. [Geppe N.A., Rozinova N.N., Volkov I.K., Mizernitskiy Yu.L. New working classification of bronchopulmonary diseases in children. *Doktor Ru*. 2009; (1): 7–13. (In Russ.)]
2. Каракушикова К.В., Рахимова К.В., Абдуллаева Г.М. Особенности иммунного статуса недоношенных детей с перинатальной патологией в раннем неонатальном периоде. *Педиатрия. Ж. им. Г.Н. Сперанского*. 2012; 91 (1): 20–25. [Karakushikova K.V., Rakhimova K.V., Abdullaeva G.M. Features of the immune status of preterm infants with perinatal pathology in the early neonatal period. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2012; 91 (1): 20–25. (In Russ.)]
3. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия — фактор риска тяжёлого течения респираторно-синциальной инфекции у детей. *Педиатр. фармакол.* 2009; 6 (4): 88–99. [Ovsyannikov D.Yu. Bronchopulmonary dysplasia is a risk factor in the respiratory syncytial virus infection in children. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2009; 6 (4): 88–99. (In Russ.)]
4. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия: естественное развитие, исходы и контроль. *Педиатрия. Ж. им. Г.Н. Сперанского*. 2011; (1): 142–150. [Ovsyannikov D.Yu. Bronchopulmonary dysplasia: a natural development, outcomes and control. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2011; (1): 142–150. (In Russ.)]
5. Панченко А.С., Гаймоленко И.Н., Тихоненко А.В., Игнат'ева А.В. Бронхолегочная дисплазия у детей: клиника, диагностика, исходы. *ЭНИ Забайкал. мед. вестн.* 2013; (1): 175–183. [Panchenko A.S., Gaymolenko I.N., Tikhonenko A.V., Ignat'eva A.V. Bronchopulmonary dysplasia in children: clinical features, diagnosis, outcomes. *Zabaykalskiy meditsinskiy vestnik*. 2013; (1): 175–183. (In Russ.)]
6. Рындин А.Ю. Бронхолегочная дисплазия. В кн.: Кулаков В.И., Серов В.Н. *Рациональная фармакология в акушерстве и гинекологии*. М.: Литтерра. 2005; 886–891. [Ryndin A.Yu. Bronchopulmonary dysplasia. V kn.: Kulakov V.I., Serov V.N. *Ratsional'naya farmakologiya v akusherstve i ginekologii*. (Rational pharmacology in obstetrics and gynecology.) Moscow: Litterra. 2005; 886–891. (In Russ.)]
7. Abman S.H., Mourani P.M., Sontag M. Bronchopulmonary dysplasia: A genetic disease. *Pediatrics*. 2008; 122 (3): 658–659.
8. Backstrom E., Lappalainen U., Bry K. Maternal IL-1 β production prevents lung injury in a mouse model of bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2010; 42 (2): 149–160.
9. Bengt Källén. Rhinovirus infections in infancy and early childhood. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (2): 443–452.
10. Bhandari A., Bhandari V. Bronchopulmonary dysplasia: an update. *Indian J. Pediatr.* 2007; 74: 73–77.
11. Greenough A. Bronchopulmonary dysplasia: long term follow up. *Paediatr. Respir. Rev.* 2006; 7 (suppl. 1): S189–S191.
12. Greenough A., Kotecha S., Vrijlandi E. Bronchopulmonary dysplasia: current models and concepts. *Eur. Respir. Mon.* 2010; 37: 217–233.

УДК 616.31-083: 613.956: 612.017.1: 615.356: 612.392.69

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА В УЛУЧШЕНИИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО И СОМАТИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ ПОДРОСТКОВ

Анна Антоновна Тимофеева*

Ижевская государственная медицинская академия, г. Ижевск, Россия

Поступила 06.01.2016; принята в печать 26.02.2016.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2016-350

Цель. Изучить влияние приёма витаминно-минерального комплекса на стоматологическое и соматическое здоровье подростков.

Методы. Были обследованы 64 подростка в возрасте 14 лет. При этом оценивали интенсивность кариеса зубов, индексы гигиены полости рта, состояние тканей пародонта и местного иммунитета полости рта, содержание кальция в слюне, количество простудных заболеваний в течение года. Все пациенты были обучены гигиене полости рта. В основную группу вошли 30 подростков, которым назначали витаминно-минеральный комплекс, содержащий коэнзим Q10, коралловый кальций, экстракт зелёного чая, витамины С, D₃, А, В₆, В₉, В₃ 2 курсами в течение года. 34 пациента группы сравнения не получали никакие препараты.