

Коррекция иммунных нарушений, терапия кишечных инфекций и дисбиоза у детей (клинический обзор)

М. Г. РОМАНЦОВ¹, О. В. ТИХОМИРОВА²

¹ Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова;

² Санкт-Петербургский НИИ детских инфекций

Correction of Immunity Disorders, Therapy of Intestinal Infections and Disbiosis in Children (Clinical Review)

M. G. ROMANTSOV, O. V. TIKHOMIROVA

I. I. Mechnikov St.Petersburg State Medical Academy, St.Petersburg

St.Petersburg Research Institute of Children Infections, St.Petersburg

При острых вирусных и бактериальных кишечных инфекциях у детей формируется Th2 иммунный ответ, приводящий к развитию тяжёлых и осложнённых форм заболевания и поддерживаемый дисбиотическими нарушениями в кишечнике за счёт необоснованно длительного применения антибактериальных препаратов. Показана безопасность и эффективность включения в комплексное лечение кишечных инфекций раннего индуктора интерферона 1-го и 2-го типа — циклоферона, который способствовал формированию Th1 иммунного ответа и снижению повторного бактериовыделения возбудителя на фоне нормализации клинических симптомов заболевания. Установлено восстановление уровня микрофлоры кишечника, снижение уровня условно-патогенной флоры при лечении дисбиоза.

Ключевые слова: вирусные и бактериальные кишечные инфекции, иммунный ответ, дисбактериоз кишечника, циклоферон.

Acute viral and bacterial intestinal infections in children provoke the Th2 immune response, resulting in development of severe and complicated forms of the disease and sustained by the disbiotic disturbances due to unnecessarily prolonged use of antibacterial drugs. Cycloferon, an early inductor of interferon-1 and -2, was shown to be safe and efficient in the complex therapy of the intestinal infections. It promoted generation of the Th1 immune response and decrease of the repeated isolation of the pathogen with normalization of the disease clinical signs. The host intestinal microflora was normalized and the level of the opportunistic organisms decreased.

Key words: viral and bacterial intestinal infections, immune response, intestinal disbacteriosis, cycloferon.

Кишечные инфекции — группа заболеваний вирусной и бактериальной природы, для которых характерен фекально-оральный механизм передачи, синдром общей интоксикации, диарейный синдром и склонность к развитию дегидратации различной степени выраженности. Заболеваемость кишечными инфекциями неустановленной этиологии в Российской Федерации стабильно превышает показатель 100 на 100 000 населения [1].

Вирусные кишечные инфекции, в большинстве случаев, имеют не только фекально-оральный, но и воздушно-капельный путь передачи.

Кишечные инфекции бактериальной природы с фекально-оральным механизмом передачи наблюдаются у детей первых 5 лет жизни. В последние годы отмечается тенденция к росту острых кишечных инфекций (ОКИ) у детей. В возра-

стном аспекте большинство (70%) составляют дети до 5 лет. Среди ОКИ расшифрованной этиологии 55,8% составляют ОКИ условно-патогенной микрофлоры, наметился рост (35%) ротавирусной инфекции, увеличивается заболеваемость в крупных городах с многочисленными контактами детей, проявляясь симптомокомплексом гастроэнтерита на фоне условно-патогенной флоры (18%). Сочетание ротавирусной инфекции (1,4%) с ОКИ шигеллезной этиологии составляет от 0,5 до 6,5%, по тяжести заболевания преобладают среднетяжёлые формы кишечной инфекции, тяжёлые формы чаще встречаются при сочетании ротавирусной инфекции с сальмонеллёзом [2, 3].

Основной причиной ОКИ у детей раннего возраста являются вирусы из разных таксонов (ротавирусы — 35%, ротаноровирусы — 16,7%, ротаастровирусы — 6,2%) [4].

Бесконтрольное и необоснованно длительное применение антибиотиков способствует продол-

© М. Г. Романцов, О. В. Тихомирова, 2010

Адрес для корреспонденции: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 9. НИИ детских инфекций

АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ, 2010, 55; 5—6

41

жительной дисфункции кишечника, развитию антибиотико-ассоциированных диарей и глубоких дисбиотических нарушений [5]. Заболевания пищеварительного тракта характеризуются развитием дефицита факторов местного иммунитета, снижением противо- и провоспалительных цитокинов, уровня лизосомально-катионного белка, обеспечивая тяжесть и активность воспалительного процесса [6]. Этиотропная терапия вирусных кишечных инфекций у детей остается малоразработанной. При внедрении патогена в организм происходит снижение иммунорезистентности, нарушаются процессы переваривания и всасывания, возникает транзиторный иммунодефицит с развитием интерферонодефицита, обуславливая затяжное и хроническое течение кишечных инфекций [7, 8].

При негладком течении кишечной инфекции дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов характеризуется преобладанием Th-2 иммунного ответа, сохраняясь на протяжении всего заболевания. Среди возбудителей бактериальных кишечных инфекций особое внимание привлекают шигеллы, обладающие высокими инвазивными и патогенными характеристиками. Сегодня доминируют штаммы Флекснер 2а и 3а, поэтому клиника заболевания характеризуется преобладанием среднетяжелых и тяжелых форм инфекции, наблюдается выраженный интоксикационный синдром с длительным бактериовыделением, явлениями гемо- и энтероколита, при бактериологическом исследовании выявляется *Shyggella zonae* 2g. Сальмонеллёзы являются ведущими в этиологической структуре острых кишечных инфекций бактериальной этиологии, при затянувшейся санации от возбудителя, нарушаются все звенья иммунной защиты [9, 10], указывая на целесообразность широкого использования иммунокорректирующих препаратов [11–13].

Клиническая картина эшерихиозов разнообразна и зависит от состояния иммунной системы больного, его возраста, биологических характеристик возбудителя. Принадлежность возбудителя к той или иной O-серогруппе и наличие определенных факторов патогенности определяет характер патоморфологических изменений, течение инфекционного процесса и исход заболевания. Возможность развития тяжелых форм эшерихиозов обуславливает необходимость назначения адекватной патогенетически обусловленной и этиотропной терапии [14, 15].

Выявленная роль интерферонов [16] в патогенезе заболеваний желудочно-кишечного тракта, особенно при рецидивирующих формах, позволяет в лечении отводить место иммунотерапии, определяя стратегию и тактику заболевания.

Для коррекции иммунных нарушений при кишечных инфекциях нами выбран циклоферон

(метилглюкамина акридоната) — ранний индуктор интерферона 1-го и 2-го типов. Основным его достоинством является полифункциональность — сочетание широкого спектра фармакологических эффектов, что позволяет рассматривать этот препарат в качестве иммуностимулирующего средства лечения и профилактики различных заболеваний, включая и кишечные инфекции, что указано и в инструкции по его медицинскому применению. Продукция интерферонов под влиянием циклоферона обусловлена наличием чувствительных клеточных систем, способных синтезировать эндогенный интерферон в ответ на введение препарата. При действии циклоферона индуцируются сигналы, активирующие цитокиновую сеть организма. Характер иммунного ответа зависит от CD4+Th1 и Th2-типов, различающихся по продукции цитокинов при развитии иммунного ответа по клеточному и гуморальному типу. Препарат активирует Th1 иммунный ответ, продуцируя интерферон-гамма, интерлейкин 2, фактор некроза опухоли (ФНО)-альфа, стимулирует Т-лимфоциты и макрофаги, развивая иммунный ответ по клеточному типу, обеспечивая решающую роль в противовирусной защите [6].

Циклоферон является одним из перспективных препаратов для лечения бактериальных инфекций. Вопрос влияния циклоферона на биологические свойства внутриклеточных бактериальных патогенов не изучен. В связи с этим под руководством академика РАМН О. В. Бухарина (2005) проведено исследование антимикробной активности препарата и его влияния на персистенцию внутриклеточных бактерий. Показано подавление факторов персистенции (антилизосомная и антикомплементарная активность) грамотрицательных (шигеллы, сальмонеллы, бруцеллы, франциселлы) бактерий, затрудняя их паразитирование внутри клеток, повышая эффективность лекарственных воздействий. Ингибирование циклофероном персистентного потенциала внутриклеточных патогенов способствует их элиминации при острых и хронических инфекционных процессах [17].

С целью предотвращения негладкого течения шигеллёза циклоферон включен в терапию этого заболевания. Клинический эффект циклоферона заключался в гладком течении заболевания, отсутствии повторного выделения возбудителя. У 12,8% больных, получавших антибактериальную терапию, продолжалось повторное выделение возбудителя. После того как эти дети были пролечены циклофероном, наблюдалась 100% санация организма от возбудителя [18]. При лечении больных с дизентерией и сальмонеллёзом, получавших циклоферон в комплексной терапии, микробиологическая санация наступала у 90,3% больных, а у 89% пациентов нормализовался стул [19]. Среднетяжелое и тяжелое течение заболевания при га-

строэнтероколитической форме выявляется в 25,8% случаев, в 74,2% — при гастроэнтеритическом варианте заболевания. У 13,1% больных после перенесённого заболевания остаются остаточные явления в виде затянувшейся репарации слизистой оболочки, характеризующейся усиленной макрофагальной инфильтрацией, что проявлялось неустойчивостью стула, склонностью к запорам на фоне длительного астенического синдрома, что расценивается как предпосылка к развитию хронического воспаления в слизистой оболочке толстой кишки. Протеолитические энзимы сальмонелл способствуют сохранению возбудителя в макрофагах, подавляя их функции через протеолитическую модификацию клеточных рецепторов [20, 21].

И. А. Старикова, оценивая эффективность циклоферона при кишечных (шигиллёз, сальмонеллёз) инфекциях, показала наступление санации кишечника у 95 из 100 больных, уменьшение кишечного токсикоза, общетоксического и колитического синдромов, что способствовало сокращению сроков пребывания детей в стационаре [22].

Под руководством В. В. Ботвиньевой [23] установлена этиология ОКИ, расшифрованная у 49,1% из 104 детей в возрасте от года до 14 лет. Шигиллёз выявлен в 14,4% случаев, сальмонеллёз наблюдался у 10,6% детей, эшерихиоз — в 3,9% случаев, кишечная инфекция, вызванная условно-патогенной микрофлорой, документирована у 9,6% больных, а ротавирусная инфекция — в 10,6% случаев. У 74% больных первым проявлением заболевания были симптомы интоксикации, в 17,3% случаев — дисфункция кишечника, в 8,7% — повышение температуры. Диарейный синдром проявлялся в 35,0—64,4% случаев учащением стула до 5—6 раз, максимальная его частота составила 15 раз. Патологические примеси в виде слизи установлены в 81%, зелени — в 40,4%, прожилок крови — в 9,6% случаев. На боли в животе, метеоризм, тенезмы жаловались соответственно 75,9, 50,0 и 19,2% наблюдаемых детей. Явления эксикоза с токсикозом I степени установлены у 47,1%, I—II степени — у 18,3% детей, а нейротоксикоз наблюдался в 6,7% случаев. В патологический процесс вовлекались все отделы желудочно-кишечного тракта, развитие гастроэнтероколита отмечено у 45,2% детей, гастроэнтерита у 40,4%, а энтероколит и энтерит установлен соответственно в 7,7 и 6,7% случаев. Выявлена недостаточность фагоцитарного звена иммунитета при повышенной поглотительной активности нейтрофилов. Дисгаммаглобулинемия проявлялась гиперпродукцией иммуноглобулинов класса E на фоне значительной активации провоспалительных цитокинов ИЛ-8 и ФНО-альфа, подтверждая значимую роль межклеточных медиаторов в развитии воспалитель-

ного процесса в желудочно-кишечном тракте при острых кишечных инфекциях [24, 25].

Включение циклоферона в стандартную терапию кишечных инфекций способствовало исчезновению у 70,6% больных инфекционного токсикоза (против 38,2% — в группе сравнения), диарейного синдрома — у 35,3% (против 14,7%). Клиническое выздоровление установлено на 5-й день лечения у 94,1% больных (против 61,8% детей в группе сравнения). Значительно реже наблюдали сохранение признаков воспалительного процесса и показателей нарушения ферментативной и всасывательной функции желудочно-кишечного тракта. Результаты применения пробиотика пробифора в качестве стартового средства и циклоферона с целью интенсификации общепринятой антибактериальной терапии сопоставимы, но терапевтический эффект пробифора наблюдали на 1—2-й день, циклоферона — на 3—4-й день. Циклоферон минимизировал интоксикационный синдром, а на фоне лечения пробифором достигался выраженный и быстрый регресс местных проявлений кишечной инфекции у детей. Следовательно, целесообразно комбинировать эти два препарата с различным механизмом действия с целью интенсификации терапии.

Оптимизация антибактериальной терапии циклофероном способствовала стимуляции фагоцитоза, активации гуморального звена иммунитета, нормализации уровня ИЛ-8, снижению концентрации ФНО-альфа. С учётом наличия прямой корреляционной связи между ИЛ-8 и ФНО-альфа в начальном периоде заболевания, нами определена и прямая корреляционная связь между ИЛ-8 и ФНО-альфа у детей, получавших пробиотик и циклоферон, что свидетельствовало о патогенетически обоснованном их применении, направленном на повышение механизмов иммунологической защиты и эрадикацию возбудителя. При применении циклоферона у больных с иерсиниозной инфекцией отмечено снижение числа рецидивов заболевания (9% против 16%) [18, 26].

Иммунный дисбаланс, приводящий к развитию тяжёлых и осложнённых форм заболевания, поддерживается дисбиотическими нарушениями слизистых оболочек дыхательных путей и кишечника. Так, у часто болеющих детей супрессия синтеза общего IgA и дисбиотические нарушения в кишечнике обуславливают длительную персистенцию условно-патогенных микроорганизмов, что приводит к усилению клинических симптомов дисбиоза.

В детском возрасте дисбактериозы формируются под действием респираторных инфекций, а самые тяжёлые формы нарушения микробиоценоза происходят под воздействием активной терапии антибиотиками и химиопрепаратами. Развитию кишечного дисбактериоза способствует и

прямое токсическое действие антибиотиков на эпителий и ретикулоэндотелиальную строму слизистой оболочки кишечника. У 88,1% часто болеющих детей выявлены нарушения микрофлоры толстой кишки, а у 92% часто болеющих детей с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта выявляется дисбиоз с изменениями в системе иммунитета (повышение уровня CD3+, CD8+, снижение IgA). Одновременное поражение дыхательных путей и кишечника у детей остается недостаточно изученным в отношении как этиологии, особенностей клинического течения, механизмов патогенеза, так и принципов лечения. Чаще всего ОРВИ с гастроинтестинальным синдромом регистрируется у детей 1-го года жизни (33,7%), реже — у детей от 1 до 2 лет (30,4%), в возрасте 3—7 лет (27,2%) и у школьников (21,2%). Респираторная вирусная этиология выявлена [27] у 79% пациентов, бактериальная инфекция участвовала в поражении дыхательных путей в 5,4% случаев, всегда сочетаясь с вирусной этиологией. Ротавирусная инфекция выявлена в 39,1% случаев, с помощью электронной микроскопии выявлены коронавирусы, детекция которых не проводится в обычной клинической практике [28, 29].

Изменение качественного состава и количественного соотношения биоциноза кишечника, так называемый «дисбактериоз», зависит от характера питания, антибактериальной и гормональной терапии, применения химиотерапии и от наличия хронических заболеваний пищеварительного тракта. В основе их развития лежат изменение условий обитания в биотопе, в результате чего популяция одного из нескольких видов, составляющих микробиоценоз, получает преимущество для роста и размножения перед своими конкурентами, приобретая доминирующее, не свойственное им положение в микробиоценозе [30, 31].

Целесообразность применения циклоферона в комплексной коррекции дисбиоза кишечника выявлена и у детей раннего возраста: уровень микрофлоры кишечника восстановился до нормы у 95% пациентов, а число условно-патогенной микрофлоры сократилось в 12 раз. С целью коррекции дисбиоза желудочно-кишечного тракта была изучена микрофлора кишечника у 96 часто болеющих детей в возрасте от 4 до 6 лет [28]. В анамнезе у 44,8% матерей наблюдаемых детей были хронические заболевания и у трети из них (29,8%) отмечались их обострения во время беременности. У 78% детей отмечались функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, на периодическое недомогание жаловались 13,5% детей, у 46,8% наблюдался сниженный аппетит, у 11,4% отмечалась изжога, тошнота, у 53,1% — боли в животе, у 46,8% — запоры, у 11,4% — неустойчивый стул. У 8,3% пальпировались спазмирован-

ные участки толстой кишки, у 11,4% — умеренное вздутие живота, урчание. У 18,0% детей отмечалась прозрачная слизь на поверхности фекалий с неперевавшими частицами пищи. У 73,5% детей наблюдались осложнения в виде бронхита, пневмонии, ларинготрахеита, отита, лимфаденита, синусита. Прием антибактериальных средств потребовался 91,2% больных. Бактериологическое исследование выявило нарушение видового и количественного состава микрофлоры кишечника у 88,1% часто болеющих дошкольников. Патогенные микроорганизмы не определялись, выявлено снижение уровня *Lactobacillus* ($p < 0,001$) и повышение титра *E.coli* со сниженными ферментативными свойствами ($p < 0,01$), по сравнению со здоровыми детьми, а среди условно-патогенной микрофлоры наблюдали увеличение содержания *Proteus* spp. ($p < 0,01$). Эшерихии с низкой ферментативной активностью определялись у 50 (52,1%) часто болеющих дошкольников. На фоне снижения количества штаммов облигатных представителей микрофлоры у 48 детей (50,0%) диагностирована контаминация толстой кишки условно-патогенной флорой: грибы рода *Candida* — в 38,7%, *Proteus* spp. — 20,4%, *S.aureus* — 3,2% случаев [28].

Предпринята попытка изучить влияние циклоферона на элиминацию аллохтонной флоры из состава кишечного микробиоценоза при кампилобактериозе, поскольку *in vitro* доказано [32] воздействие препарата на экспрессию факторов персистенции грамтрицательных патогенных, условно-патогенных энтеробактерий и грамположительных кокков. *In vivo* эффект доказан положительным результатом лечения сальмонеллёза и иерсиниоза [26]. Дети с установленным диагнозом дисбактериоза кишечника жаловались на периодическое недомогание (27,5%), у 50,0% из них отмечался сниженный аппетит, у 72,7% периодически возникали боли в животе, у 40,9% детей наблюдались запоры, на неустойчивый характер стула указывали 54,6% детей. Обложенность языка наблюдалась у 36,4% дошкольников. У 8,3% пальпировались спазмированные участки толстой кишки, у 11,4% — умеренное вздутие живота, урчание. У 18,5% отмечалась прозрачная слизь на поверхности фекалий [29, 33].

В остром периоде кампилобактериоза оценена эффективность циклоферона, в виде ректальных суппозиторий (разрешение № 288 от 23 июля 2008 г. Росздравнадзора). Курс терапии циклофероном составил 5—7 дней, препарат назначался в первые сутки госпитализации с момента установления диагноза кампилобактериоза методом ПЦР.

Изменения субпопуляций лимфоцитов (показатели на 1—4-й и 12—18-й дни болезни) выявили, что при включении циклоферона происходит нарастание абсолютного содержания

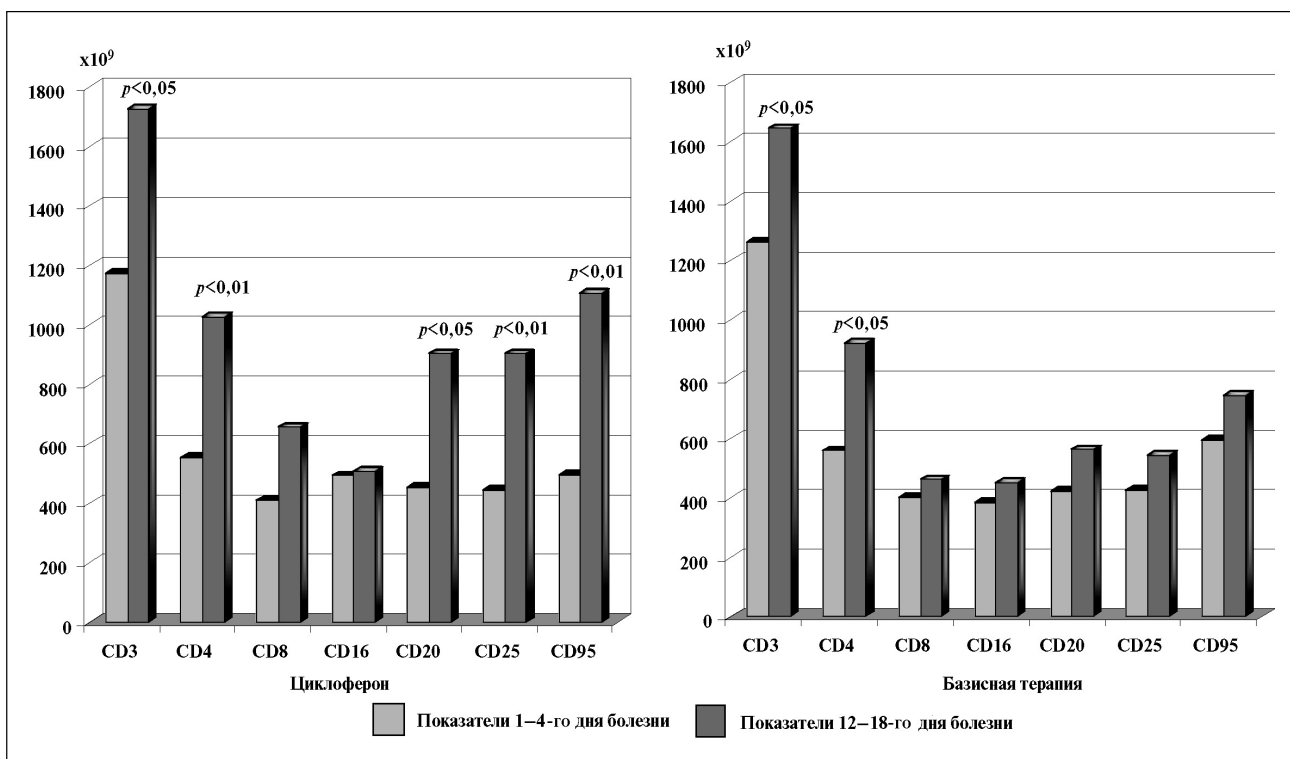


Рис. 1. Динамика абсолютных значений субпопуляций лимфоцитов на фоне различных схем терапии кампилобактериоза.

Таблица 1. Уровень антигенспецифических сывороточных антител и общего IgA в копрофильтратах на фоне комплексной терапии (1/log2)

Терапия	Специфические АТ (кровь)			Общий IgA (копрофильтрат)		
	1–4 дни	5–10 дни	11–15 дни	1–4 дни	5–10 дни	11–15 дни
Базисная терапия, $n=26$	1,26±0,28	3,42±0,20	5,01±0,34	2,04±0,11	2,48±0,27	2,78±0,31
Циклоферон, $n=25$	1,19±0,16	3,64±0,19	5,36±0,41	1,97±0,15	3,02±0,30	4,21±0,39*

Примечание. * – значимое различие по сравнению с группой на базисной терапии (по t -критерию Стьюдента, $p < 0,05$)

лимфоцитов, несущих рецепторы CD3+ и CD4+ фенотипа Т-клеток. Так, изначально средний уровень Т-лимфоцитов периферической крови составил 1173×10^9 клеток у детей, пролеченных циклофероном, и 1262×10^9 клеток у получавших базисную терапию, а уровень CD4+ клеток составил соответственно 551×10^9 и 558×10^9 клеток. Проведение сравнения с показателями в реконвалесцентном периоде выявило нарастание уровня Т-лимфоцитов до 1724×10^9 и 1645×10^9 клеток и CD4+ лимфоцитов до 1027×10^9 и 920×10^9 клеток ($p < 0,05$) для каждого показателя в обеих группах. При этом показатели реконвалесцентного периода уровней Т-лимфоцитов и клеток, несущих CD4+ рецепторы, не различались ($p > 0,05$). Однако уровень антителопродуцирующих клеток и лимфоцитов, несущих рецепторы активации в двух сравниваемых группах, были не однозначными (рис. 1).

При использовании циклоферона происходило значительное увеличение (+49,7%) абсолют-

ных цифр CD20+ фенотипов лимфоцитов с 453×10^9 до 902×10^9 клеток ($p < 0,05$), экспрессия рецепторов к интерлейкину-2 увеличивалась на 50,8% (с 443×10^9 до 902×10^9 клеток, $p < 0,05$), а количество CD95+ клеток возрастало на 55,3% (с 494×10^9 до 1106×10^9 , $p < 0,05$). Напротив, у детей, находящихся на базисной терапии, увеличения лимфоцитов не происходило, относительный прирост показателей составил 25,0, 21,35 и 20,5% соответственно, ($p < 0,05$).

Значимости влияния на продукцию циркулирующих иммунных комплексов использованной терапии отмечено не было, однако тенденция к нарастанию ЦИК у больных, получавших циклоферон, была более заметной (+0,02 ед опт. плотности), чем при базисной терапии (+0,006 ед опт. плотности).

Влияние циклоферона на гуморальное звено иммунного ответа изучено (табл. 1) определением титров специфических антител в парных сыворотках и синтеза общего иммуноглобулина класса А в

копрофильтратах с помощью реакции иммунофлюоресценции. Исходно средняя геометрическая концентрация циркулирующих противокампилобактерных антител не отличалась у детей двух наблюдаемых групп, динамика прироста антител имела сходные тенденции, а титр сывороточных антител (к началу третьей недели) не имел различий ($5,01 \pm 0,34$ и $5,36 \pm 0,41$ $1/\log_2$, $p > 0,05$). У детей, получавших циклоферон, уровень общего IgA кишечного секрета составил $4,21 \pm 0,39$ $1/\log_2$ при исходном значении $1,97 \pm 0,15$ $1/\log_2$, т. е. более чем в 2 раза ($p < 0,05$), тогда как у детей, получавших базисную терапию, прирост общего IgA в копрофильтратах произошел только в 1,3 раза ($2,04 \pm 0,11$ и $2,78 \pm 0,31$ $1/\log_2$ соответственно); разница в содержании иммуноглобулинов класса А в копрофильтратах у пациентов в периоде реконвалесценции составила 33,97%.

Таким образом, полученные данные явились основанием для разработки тактики лечения детей с кампилобактерной инфекцией. Проводимая антибактериальная терапия оказывала неравнозначное влияние на микробиоценоз кишечника. Использование при кампилобактериозе цефалоспоринов, аминогликозидов и хлорамфеникола приводило к угнетению роста индигенной микрофлоры. В сравнении с макролидами эти препараты более неблагоприятно влияли на состав анаэробных микроорганизмов и, как следствие, облегчали контаминацию кишечника условно-патогенной флорой, приводя к декомпенсации микробиоценоза (дисбактериоза) [34]. Эффективность циклоферона заключалась в уменьшении длительности местных клинических проявлений кампилобактериоза, снижении уровня контаминации кишечника микробами-ассоциантами в ходе заболевания, значительном сокращении частоты повторного бактериовыделения возбудителя и в нарастании продукции общего иммуноглобулина класса А в кишечнике, позволяя рекомендовать использовать циклоферон в составе комплексной терапии кампилобактериоза у детей.

Клинический эффект включения циклоферона проявлялся сокращением длительности субъективных ощущений дискомфорта (болей в животе и снижения аппетита), определяемой болезненности при пальпации живота и синдрома дистального колита (длительность тенезмов и спазма, болезненности, урчания сигмовидной кишки) в среднем в 1,5 раза по сравнению с традиционной терапией. Установлено снижение частоты затяжного бактериовыделения (рис. 2) в периоде реконвалесценции более чем в 5 раз, а также отмечена очевидная тенденция к снижению вероятности негладкого течения с появлением обострений и рецидивов заболевания [33]. Ректальное применение в терапии кампилобактериоза циклоферона приводило к уменьшению

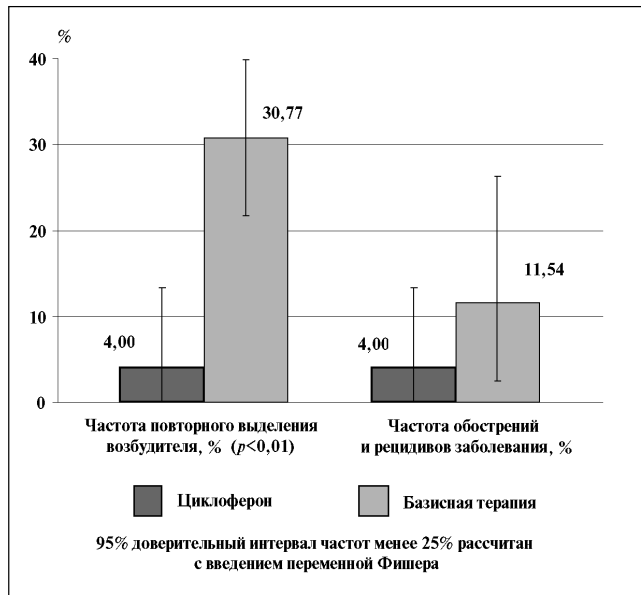


Рис. 2. Влияние циклоферона на эффективность санации и течение инфекционного процесса при кампилобактериозе.

глубины деструктивных и воспалительных изменений в кишечнике, что значительно отразилось на длительности болевого абдоминального синдрома, проявлений дистального колита и динамике восстановления самочувствия и аппетита больного ребенка. У детей, в терапию которых был включен циклоферон, уже в периоде ранней реконвалесценции, отмечено снижение титров условно-патогенной флоры кишечного содержимого (*K.pneumoniae*, *S.aureus*, *Enterobacter* spp.) и заполнение слизистой нормальной кишечной палочкой. Включение в комплекс терапии циклоферона предотвращало заселение кишечника микробами-ассоциантами, сохраняя степень контаминации условно-патогенной флорой на уровне $1,9 \log/1$ г и ниже.

Снижение колонизационной активности условно-патогенной флоры способствовало нормализации соотношения аэробной флоры и ускорило заселение кишечника индигенными аэробами: уровень полноценных эшерихий в обследованной группе детей вырос с $2,59 \log$ до $4,75 \log$, тогда как в группе детей, пролеченных базисной терапией, титр кишечной палочки снизился более чем в 2 раза (до $5,22 \log$) ($p < 0,05$). Благодаря более быстрой элиминации возбудителя и предотвращению контаминации представителями условно-патогенных энтеробактерий, кокков и грибов у этой группы больных не происходило углубления степени дисбиоза как интегрального показателя состояния микробиоценоза кишечника.

Установленная О. В. Тихомировой [29] зависимость течения кишечных инфекций вирусной этиологии от интенсивности антительного ответа и индукции альфа-IFN явилась основанием для

Таблица 2. Длительность основных клинических симптомов ротавирусной инфекции у детей

Основные симптомы заболевания	1-я группа детей, получавших	2-я группа детей, получавших
	циклоферон (n=150)	базисную терапию (n=150)
	длительность, дни	
Интоксикация	2,0±0,2*	2,9±0,3
Лихорадка	2,4±0,2*	3,5±0,5
Гиперемия зева	2,7±0,2*	4,8±0,6
Рвота	1,6±0,2	1,7±0,2
Метеоризм	1,1±0,3*	2,0±0,3
Боли в животе	1,5±0,2*	2,5±0,2
Диарея	3,9±0,1*	6,1±0,6
Длительность пребывания в стационаре	5,3±0,3*	8,2±0,5

Примечание. * – $p \leq 0,05$, по сравнению с больными группы сравнения (получавшими базисную терапию).

Таблица 3. Уровень ротавирусного антигена, антител и ИФН у больных ротавирусной инфекцией

Показатели	1-я группа пациентов	2-я группа пациентов
	(циклоферон) (n=150)	(базисная терапия) (n=150)
АГ в фекалиях, отн. ед.		
до лечения	0,23±0,02	0,24±0,03
после лечения	0,04±0,006*	0,20±0,03
Альфа -ИФН, Ме/мл		
до лечения	24,6±3,1	26,8±3,1
после лечения	35,6±3,8*	7,1±1,2
Гамма -ИФН, Ме/мл		
до лечения	15,2±1,5	10,2±1,8
после лечения	20,2±2,0*	12,2±1,9
АТ в крови, отн. ед.		
до лечения	0,37±0,04	0,21±0,02
после лечения	0,45±0,07*	0,24±0,02
АТ в фекалиях, отн. ед.		
до лечения	0,28±0,03	0,23±0,02
после лечения	0,38±0,04	0,36±0,02

Примечание. * – $p \leq 0,05$ в сравниваемых показателях.

применения циклоферона в комплексной терапии ротавирусной инфекции. Ротавирусная инфекция чаще регистрируется в осенне-зимние месяцы, максимальное количество (70%) больных наблюдается в январе-феврале. К заболеванию приводят в 46% случаев погрешности в питании и дефекты ухода, в 12% случаев — контакт в семье с больным ОКИ, а в 42% случаев причину не удается установить [35].

Включение циклоферона привело к более лёгкой форме течения заболевания и укорочению продолжительности основных клинических проявлений (интоксикации, лихорадки, катаральных явлений, диареи, болей в животе, метеоризма). У детей, получавших циклоферон, отмечено снижение в 7,1 раз ротавирусного антигена на фоне стимуляции в 2,9 раза противовирусных антител, обеспечивая выздоровление детей.

Циклоферон при ротавирусном гастроэнтерите обеспечивал более лёгкое течение заболевания и укорачивал продолжительность основных клинических проявлений (табл. 2).

Так, симптомы интоксикации купировались на один день раньше в группе детей, получавших циклоферон, чем в группе сравнения. Появление аппетита отмечали у 91 (60,7%) ребенка после

первого дня терапии циклофероном, а после курса терапии аппетит восстановился у 97,3% детей, в среднем на 2,4±0,2 день, в то время как в группе сравнения появление аппетита у 80,0% детей отмечалось лишь после трёх дней стационарного лечения (3,4±0,3 дня). В более ранние сроки у детей улучшалось самочувствие, нормализовалась двигательная активность. Повышение температуры тела у всех детей (100%) прекращалось на 3-й день лечения циклофероном, причем снижение до субфебрильных цифр отмечалось уже после 1-го дня лечения у 70% больных, имевших фебрильные цифры температуры тела до начала этиотропной терапии. В то же время в группе сравнения лихорадка наблюдалась до 4 дней, нарастая ко 2—3-му дню стационарного лечения.

Явления дискомфорта в животе (метеоризм, урчание, болезненность), а также водянистая диарея на фоне лечения циклофероном прекращались раньше на 2—3 дня по сравнению с группой сравнения, и соответственно в более быстрые сроки нормализовался стул.

Применение циклоферона больным с норовирусным гастроэнтеритом приводило к купированию основного симптома — рвоты в 1-й день лечения, а у детей с этой инфекцией в

Таблица 4. Сравнительный анализ титров С-реактивного белка (СРБ) у детей при среднетяжёлой форме заболевания

Титры СРБ	При поступлении		На фоне лечения (3-й день)	
	циклоферон	базисная терапия	циклоферон	базисная терапия
Отрицательный	19,0	11,12	61,1	44,4
1 : 1	33,3	22,22	22,2	44,4
1 : 2	28,7	33,33	16,7	11,1
1 : 4	19,0	33,33	—	—
1 : 8 и выше	—	—	—	—

Примечание. Здесь и в табл. 5: *, ** — статистически значимое различие в сравниваемых группах на 3-й день

Таблица 5. Сравнительный анализ титров С-реактивного белка (СРБ) при тяжелой форме заболевания

Титры СРБ	При поступлении		На фоне лечения (3-й день)	
	циклоферон	базисная терапия	циклоферон	базисная терапия
Отрицательный	10,0	0	62,5*	16,7*
1 : 1	10,0	16,7	12,5	33,3
1 : 2	35,0	16,7	25	16,7
1 : 4	40,0	50,0	0**	33,3**
1 : 8 и выше	5,0	16,7	0	0

группе сравнения продолжительность рвоты была на 1 день больше. При торовирусном гастроэнтерите отмечалось сокращение длительности неоформленного стула в 2 раза на фоне приёма препарата.

При ротавирусном поражении организма наибольшая клиническая эффективность препарата наблюдалась в отношении катаральных явлений со стороны верхних дыхательных путей. Характерный симптом при ротавирусной инфекции — гиперемия зева у детей, не получавших этиотропное лечение, наблюдался в течение $4,8 \pm 0,6$ дней, применение циклоферона сокращало продолжительность этого симптома до $2,7 \pm 0,2$ дня. На фоне лечения циклофероном катаральные явления купировались на 4 дня раньше.

Ротавирусный антиген до лечения выявлялся в 65,12—67,50% случаев в концентрации $0,23 \pm 0,02$ отн. ед и $0,24 \pm 0,03$ отн. ед у детей наблюдаемых групп. После терапии циклофероном у детей 1-й группы ротавирусный антиген отмечен в 9,30% случаев в концентрации $0,04 \pm 0,006$ отн. ед. В группе больных, получавших курс базисной терапии, ротавирусный антиген выявлялся у 40,0% детей, а его концентрация составила $0,26 \pm 0,03$ отн. ед, т. е. была выше в 6,5 раз.

Терапия циклофероном приводила к стимуляции (в 1,2 раза) выработки противоротавирусных антител (с $0,37 \pm 0,04$ отн. ед у 27,91% детей до лечения и до $0,45 \pm 0,07$ отн. ед, которые выявлялись у 81,40% больных) после лечения, а у детей, получавших курс базисной терапии, уровень антител не менялся (с $0,36 \pm 0,04$ до $0,39 \pm 0,04$ отн. ед.).

Отмечалось более значительное уменьшение уровня антигена в фекалиях детей, получавших циклоферон, по сравнению с группой детей, на-

ходящихся на базисной терапии, составив после курса терапии 0,04, против 0,20 отн. ед (табл. 3).

В крови больных в острый период уровень α -ИФН исходно колебался от 23 до 40 МЕ/мл ($24,6 \pm 3,1$ МЕ/мл), а γ -ИФН выявлялся в меньших концентрациях — от 10 до 17 МЕ/мл ($15,2 \pm 1,5$ МЕ/мл).

После лечения циклофероном уровень α -ИФН увеличился на +11,0 МЕ/мл, составив $35,6 \pm 3,8$ МЕ/мл. Уровень же γ -ИФН достиг $20,2 \pm$ МЕ/мл. Очевидно, что низкие концентрации α - и γ -ИФН приводят к необходимости дополнительной стимуляции этих цитокинов. Концентрация их возрастает при индуцировании циклофероном, который синтезируя противоротавирусные антитела, обеспечивает более быструю санацию кишечника от патогена [36].

Оценивая воспалительный процесс, выявлен низкий процент положительных результатов, что объяснимо недостаточностью иммунного ответа при среднетяжёлой и тяжёлой форме заболевания (табл. 4, 5).

Циклоферон способствует более эффективной элиминации ротавирусов из организма ребенка. При среднетяжёлой и тяжёлой форме ротавирусного гастроэнтерита, количество положительных результатов выявления антигена снижалось, при лечении циклофероном до 58,3—82,4% (см. табл. 4 и 5), минимизируя риск персистенции ротавируса и развитие хронизации процесса, тем самым обеспечивая снижение риска развития внутрибольничной ротавирусной инфекции.

Таким образом, инфекционные заболевания желудочно-кишечного тракта у детей характеризуются нарушением факторов местного иммунитета, развитием дисбаланса цитокиновой се-

ти, обеспечивая тяжесть течения и активность воспалительного процесса. Применение в комплексной терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта вирусной и бактериальной природы препаратов, обладающих иммунотроп-

ной активностью патогенетически обоснованно, способствует коррекции иммунных нарушений и скорейшему клиническому и микробиологическому выздоровлению, повышая качество оказываемой медицинской помощи детям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Заболевания, протекающие с диарейным синдромом. Учебно-методическое пособие под редакцией Т. В. Сологуб. Санкт-Петербург. 2006; 43.
2. Долженко Д. А., Сапрыкина П. А., Семеняка О. В., Киклевич В. Т. Клинико-эпидемиологическая характеристика ротавирусной инфекции детей Восточной Сибири. Материалы II ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням. М.: 2010; 98.
3. Семеняко О. В., Васютенко Е. Б., Киклевич В. Т. Клинико-эпидемиологические особенности острых кишечных инфекций в Иркутске. Материалы II ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням. М.: 2010; 284.
4. Тихонова Н. В., Жираковская Е. В., Боднев С. А. Этиологическая значимость и генетическая характеристика ротавирусов, циркулирующих в Сибири. Материалы II ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням. М.: 2010; 317.
5. Татаркина А. Н., Вовк Т. Г., Корейченко Т. С. К вопросу антибиотикотерапии детей раннего возраста, больных бактериальными острыми кишечными инфекциями. Материалы II ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням. М.: 2010; 314.
6. Романцов М. Г., Горячева Л. Г., Коваленко А. Л. Новые возможности применения иммунотропных препаратов. Противовирусные и иммунотропные препараты в детской практике. Санкт-Петербург. 2008; 31—62.
7. Александрова В. А. Основы иммунной системы желудочно-кишечного тракта. Методическое пособие. Санкт-Петербург. 2006; 43.
8. Михайлов И. Б. Коррекция вторичного приобретённого иммунодефицита у детей и взрослых. Методическое пособие для врачей. Санкт-Петербург. 2007; 19.
9. Кафтырева Л. А. Сальмонеллёзы. Проблемы и перспективы. Актовая речь. СПб.: 2000; 28.
10. Рожнова С. Ш., Фролочкина Т. И., Головинова М. А. Эпидемиологическая ситуация по сальмонеллёзам в России на рубеже веков. Материалы VIII Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. М., 2002; 1: 91—92.
11. Милютин Л. Н., Голубев А. О. Клинико-иммунологические особенности современных сальмонеллёзов. Материалы II ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням. М.: 2010; 200.
12. Милютин Л. Н. Клинические особенности современного сальмонеллёза, вызванного *S. enteritidis* у детей. Инфекц бол 2003; 1: 1: 26—29.
13. Тихонова Е. П., Кузьмина Т. Ю., Тихонова Ю. С. Вспышка шигеллёза в детском учреждении. Материалы II ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням. М.: 2010; 321.
14. Халиуллина С. В., Анохин В. А. Современные аспекты эпидемиологии, клиники и диагностики кампилобактериоза. Казанский медицинский журнал 2001; 81: 6: 446—450.
15. Халиуллина С. В., Гутор И. А. Антибиотикорезистентность диарейных *E. coli*. Материалы II ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням. М.: 2010; 346.
16. Карал-оглы Д. Д., Азба В. З. Цитокины при кишечных инфекциях в модельных опытах на обезьянах. Материалы II ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням. М.: 2010; 136.
17. Бухарин О. В., Кириллов Д. А., Шеенков Н. В., Кириллов В. А. Влияние циклоферона на биологические свойства бактериальных внутриклеточных патогенов. Журн микробиол эпидемиол иммунобиол 2005; 3: 8—10.
18. Дизентерия Флекснера у детей на современном этапе. Особенности течения и рациональная тактика терапии / Пособие для врачей под ред. О. В. Тихомировой. Санкт-Петербург. 2004; 58.
19. Караськова Н. Г., Романцов М. Г. Терапия кишечных инфекций циклофероном. Врач 2001; 6: 28—32.
20. Воротынцева Н. В., Горелов А. В. Влияние биологических свойств возбудителя на клинические проявления сальмонеллёза у детей. Эпидемиология и инфекционные болезни. М.: 2004; 1: 41—47.
21. Томилка Г. С., Мокрецова Е. В., Боровская Т. Ф. Исходы сальмонеллёза и возможности его коррекции. Материалы II ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням. М.: 2010; 325.
22. Старикова И. А. Эффективность циклоферона при острых кишечных инфекциях у детей. Врач 2004; 7: 54—55.
23. Гуссоева И. Г., Ботвиньева В. В., Рамонова А. М. Вопросы оптимизации лечения ОКИ у детей старше года. Санкт-Петербург. 2010; 24.
24. Мокрецова Е. В. Клиника и патоморфологические аспекты патогенеза гастроинтестинальной формы сальмонеллёза. Автореферат. дисс. ... канд. мед. наук. М.: 2003; 24.
25. Тюрина Е. О. Сальмонеллез enteritidis (клинико-патогенетические аспекты, вопросы терапии). Автореферат. дисс. ... канд. мед. наук. М.: 1998; 18.
26. Тихомирова О. В., Бехтерева М. К., Ныркова О. И. Эффективность использования препаратов реамберин и циклоферон в терапии кишечных инфекций у детей. Методические рекомендации. Санкт-Петербург. 2003; 43.
27. Дондурей Е. А. Арбидол в комплексном лечении сочетанного поражения респираторного и желудочно-кишечного тракта у детей. Дет инфекц 2007; 2.
28. Романцов М. Г., Ершов Ф. И. Состояние микрофлоры кишечника. Часто болеющие дети. Современная фармакотерапия. М.: 2009; 80—87.
29. Тихомирова О. В., Романцов М. Г., Горячева Л. Г., Коваленко А. Л. Заболевания желудочно-кишечного тракта. Противовирусные и иммунотропные препараты в детской практике. Санкт-Петербург. 2008; 85—97.
30. Бондаренко В. М., Мацулевич Т. В. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. М.: 2007; 300.
31. Римарчук Г. В., Щеплягина Л. А., Круглова И. В., Тюрина Т. К. Нарушение микрофлоры кишечника у детей. М.: 2007; 27.
32. Воробьев А. А., Сичинский Л. А., Дратвин С. А. Возможности лабораторной диагностики инфекций, вызванных бактериями рода *Campylobacter*. Журн микробиол эпидемиол 2000; 1: 95—103.
33. Романцов М. Г. Опыт применения циклоферона в терапии кишечных инфекций у детей. Санкт-Петербург. 2010; 14.
34. Горелов А. В., Воротынцева Н. В. Клинические проявления кампилобактериоза у детей. Эпидемиол инфекц бол 1997; 3: 37—40.
35. Денисюк Н. Б., Каган Ю. Д. Эпидемиологические особенности ротавирусной инфекции и ее место в структуре острых кишечных инфекций. Материалы II ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням. М.: 2010; 383.
36. Гордеев А. В., Седулина О. Ф., Юрсова Е. Н. Циклоферон в лечении ротавирусной диареи у детей. Дет инфекц 2007; 2: 62—64.