

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННАЯ ИММУНОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ (КЛИНИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

М.Г. Романцов¹, **О.В. Тихомирова**²

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

²*Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт детских инфекций
ФМБА, г. Санкт-Петербург*

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

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

THERAPY OF INTESTINAL INFECTIONS AT CHILDREN

M.G Romantzov¹, **O.V.Tihomirova**²

¹*The Sankt-Petersburg state medical
Academy of I.I.Mechnikova;*

²*St.-Petersburg scientific research institute of children's infections.*

At sharp virus and bacterial intestinal infections at children it is formed Th-2 the immune answer leading to development of heavy and complicated forms of disease, supported by infringements in intestines, for the account it is not proved long application of antibacterial preparations. Safety and efficiency of inclusion in complex treatment of intestinal infections, a stimulator of production of interferon of 1 and 2nd type — Cycloferon which promoted formation Th-1 of the immune answer, decrease in repeated reproduction of the activator, against normalisation of clinical syndromes of disease is shown. Restoration of level of microflora of intestines, reduction of is conditional-pathogenic flora at treatment is established.

Keywords: virus, bacterial, intestinal infections, the immune answer, intestines dysbacteriosis, Cycloferon.

Кишечные инфекции — группа заболеваний вирусной, бактериальной природы, для которых характерен фекально-оральный механизм передачи, с синдромом общей интоксикации, диарейным синдромом, склонностью к развитию дегидратации различной степени выраженности. Заболеваемость кишечными инфекциями неустановленной этиологии в Российской Федерации стабильно превышает показатель 100 на 100 тысяч населения [13].

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 возрастном аспекте большинство (70%) составляют дети до 5-ти лет. Среди ОКИ расшифрованной этиологии 55,8% составляют ОКИ условно патогенной флоры, 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 среднетяжелые формы кишечной инфекции, тяжелые формы чаще встречаются при сочетании ротавирусной инфекции с сальмонеллезом [11,28]. Основной причиной ОКИ у детей раннего возраста являются вирусы из разных таксонов (рота 35%, норо- 16.7%, -астровирусы — 6.2%)[32].

Бесконтрольное и необоснованно длительное применение антибиотиков способствует продолжительной дисфункции кишечника, развитию антибиотик-ассоциированных диарей и глубоких дисбиотических нарушений [29]. Заболевания пищеварительного тракта характеризуются развитием дефицита факторов местного иммунитета, снижением противо- и провоспалительных цитокинов, уровня лизосомальнокативного белка, обеспечивая тяжесть и активность воспалительного процесса [24]. Этиотропная терапия вирусных кишечных инфекций у детей остается мало-разработанной. 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 [1,19].

При негладком течении кишечной инфекции дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов характеризуется преобладанием Th-2 иммунного ответа, сохраняясь на протяжении всего заболевания. Среди 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 гемии и энтероколита, при бактериологическом исследовании выявляется *Sh.zonae* 2g.

Сальмонеллезы являются ведущими в этиологической структуре острых кишечных инфекций бактериальной этиологии, при затянувшейся санации от возбудителя нарушаются все звенья иммунной защиты [16,22], указывая на целесообразность широкого использования иммунокорригирующих препаратов [17,18,31]. Клиническая картина эшерихиозов разнообразна и зависит от состояния иммунной системы больного, его возраста, биологических характеристик возбудителя. Принадлежность возбудителя к той или иной О-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 [36,37].

Выявленная роль интерферонов [14] 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 акридонацетат) — ранний индуктор интерферона 1 и 2-го типов. Основным его достоинством является полифункциональность — сочетание широкого спектра фармакологических эффектов, что позволяет рассматривать этот препарат в качестве иммунотропного средства лечения и профилактики различных заболеваний, включая и кишечные инфекции, что указано и в инструкции по его медицин-

скому 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 2-типов, различающихся по продукции цитокинов при развитии иммунного ответа по клеточному и гуморальному типу. Препарат активирует Th1 иммунный ответ, продуцируя интерферон-гамма, интерлейкин 2, а ФНО-альфа, стимулирует Т-лимфоциты и макрофаги, развивая иммунный ответ по клеточному типу, обеспечивая решающую роль в противовирусной защите [24].

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 (антилизозимная и антикомплементарная активность) грамотрицательных (шигел, сальмонелл, бруцел, франциселл) 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 [3].

С целью предотвращения негладкого течения шигеллеза циклоферон включен в терапию. Клинический эффект циклоферона заключается в гладком течении заболевания, отсутствии повторного выделения возбудителя. У 12,8% больных, получавших антибактериальную терапию, продолжалось повторное выделение возбудителя. После того, как эти дети пролечены циклофероном, наблюдалась 100%-ная санация организма от возбудителя [10]. У больных с дизентерией и сальмонеллезом, получавших циклоферон в комплексной терапии, микробиологическая санация наступала у 90,3% больных, а у 89% пациентов нормализовался стул [15]. Среднетяжелая и тяжелая форма заболевания при гастроэнтероколитической форме заболевания выявляется в 25,8% случаев, в 74,2% — при гастроэнтеритическом варианте заболевания. У 13,1% больных после перенесенного 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 [5,33].

И.А. Старикова (2004), оценивая эффективность циклоферона при кишечных (шигиллез, сальмонеллез) 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 [27].

Под руководством В.В.Ботвиньевой (2010) [8] установлена этиология ОКИ, расшифрованная у 49,% детей, среди 104 детей, в возрасте от года до 14 лет. Шигиллез выявлен в 14,4% случаев, сальмонеллез наблюдался у 10,6% детей, эшерихиоз в 3,9% случаев, кишечная инфекция, вызванная условно патогенной флорой, 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 35-64,4% 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 иммуногло-

булинов класса Е на фоне значительной активации провоспалительных цитокинов ИЛ-8 и ФНО-альфа, подтверждая значимую роль межклеточных медиаторов в развитии воспалительного процесса в желудочно-кишечном тракте при острых кишечных инфекциях [20,34].

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 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. Применение пробиотика пробифор как стартового средства и препарата циклоферон с целью интенсификации общепринятой антибактериальной терапии сопоставимы, но терапевтический эффект пробифора наблюдали на 1–2 день, циклоферона — на 3–4 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 учетом 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, указывая на патогенетически обоснованное их применение, направленное на повышение механизмов иммунологической защиты и уничтожение возбудителя. Применяя циклоферон у больных с иерсиниозной инфекцией, отмечено снижение числа рецидивов заболевания (9% против 16%) [10,30].

Иммунный дисбаланс, приводящий к развитию тяжелых и осложненных форм заболевания, поддерживается дисбиотическими нарушениями слизистых оболочек дыхательных путей и кишечника. Так, у часто болеющих детей супрессия синтеза sIgA 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 тяжелые 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 JgA). 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%), у школьников (21,2%). Респираторная вирусная этиология выявлена [12] 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 [25,26].

Изменение качественного состава и количественного соотношения биоциноза кишечника — «дисбактериоз» зависит от характера питания, антибактериальной, гормональной, химиотерапии, наличия хронических заболеваний пищеварительного тракта. В основе их развития лежит изменение условий обитания в биотопе, в результате чего популяция одного из нескольких видов, составляющих микробиоценоз, получает преимущества для роста и размножения перед своими конкурентами, приобретая доминирующее, несвойственное им положение в микробиоценозе [2,21].

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 изучали микрофлору кишечника у 96 часто болеющих детей в возрасте от 4 до 6 лет. 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 спазмированные 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% больным. 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 *E. coli* со сниженными ферментативными свойствами ($p < 0,01$) по сравнению со здоровыми детьми, а среди условно-патогенной микрофлоры наблюдали увеличение содержания *Proteus* ($p < 0,01$). Эшерихии с низкой ферментативной активностью определя-

лись у 50 (52,1%) часто болеющих дошкольников.

На фоне снижения штаммов облигатных представителей микрофлоры у 48 детей (50,0%) диагностирована контаминация толстой кишки условно-патогенной флорой. Грибы рода *Candida* — 38,7%, *Proteus* — 20,4%, *S. aureus* — 3,2% [25].

Нами предпринята попытка изучить влияние циклоферона на элиминацию аллохтонной флоры из состава кишечного микробиоценоза при кампилобактериозе, поскольку доказано (*in vitro*) воздействие препарата на экспрессию факторов персистенции грамотрицательных патогенных, условно-патогенных энтеробактерий и грамположительных кокков [4].

In vivo эффект доказан положительным результатом лечения сальмонеллеза и иер-

синиоза [30]. 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 [23,26].

В остром периоде кампилобактериоза оценена эффективность циклоферона, в виде ректальных суппозиторий¹. Курс терапии циклофероном составил 5-7 дней, препарат назначался в первые сутки госпи-

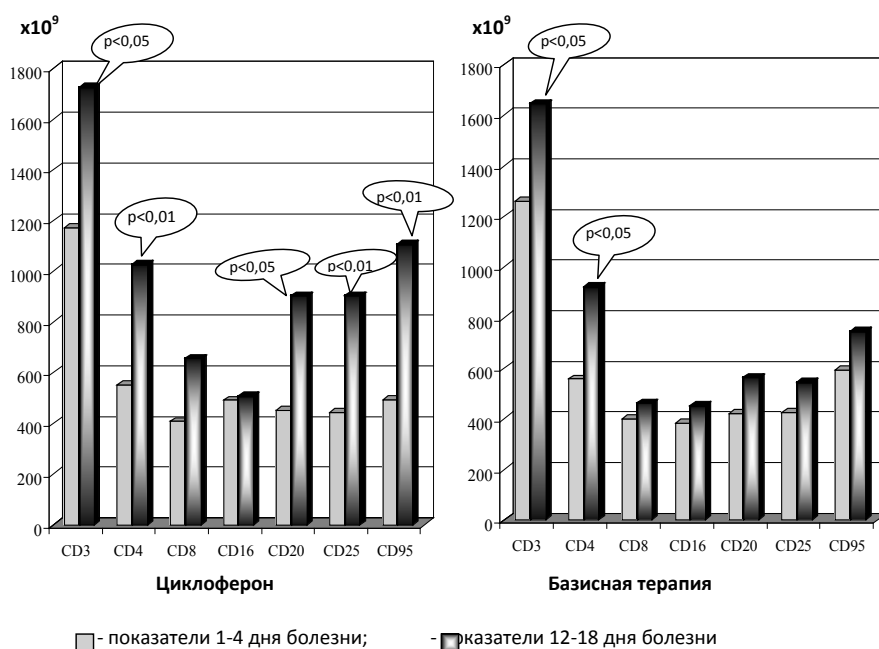


Рис.1. Динамика абсолютных значений субпопуляций лимфоцитов на фоне различных схем терапии кампилобактериоза

¹разрешение № 288 от 23 июля 2008г. Росздравнадзора.

тализации с момента установления диагноза кампилобактериоза методом ПЦР.

Изменения субпопуляций лимфоцитов (показатели 1-4-го и 12-18 дней болезни) выявили, что при включении циклоферона происходит нарастание абсолютного содержания 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, соответственно, составил 551×10^9 и 558×10^9 клеток. Сравнение 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 по-

казателя в обеих группах. При этом показатели реконвалесцентного периода уровней Т-лимфоцитов и клеток, несущих CD4+ рецепторы, не различались ($p > 0,05$). Однако уровень антителпродуцирующих клеток и лимфоцитов, несущих рецепторы активации, в двух сравниваемых группах были неоднозначными (рис. 1).

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

Таблица 1

Уровень антигенспецифических сывороточных антител и общих 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, $p < 0,05$)

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.плотн.), чем при базисной терапии (+0,006 ед.опт.плотн.).

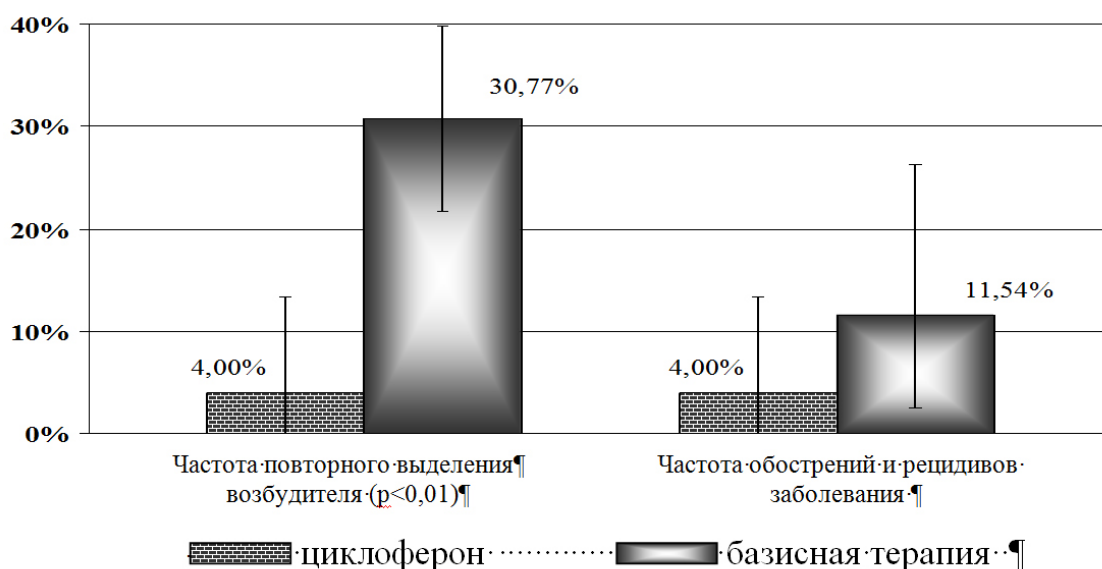
Влияние циклоферона на гуморальное звено иммунного ответа изучено (табл.1) определением титров специфических антител в парных сыворотках и синтеза

общего иммуноглобулина класса А в копрофильтратах с помощью реакции иммунофлюоресценции. Исходно среднегеометрическая 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/Log₂, $p > 0,05$). У детей, получавших циклоферон, уровень общего IgA кишечного секрета составил $4,21 \pm 0,39$ 1/Log₂ при исходном значении $1,97 \pm 0,15$ 1/Log₂, то есть 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/Log₂ соответственно), разница в содержании иммуноглобулинов класса А в копрофильтатах у пациентов в периоде реконвалесценции составила 33,97%.

Таким образом, полученные данные явились основанием для разработки терапевтической тактики 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 флоры. В сравнении с макролидами эти препараты более негативно влияли на состав анаэробных микроорганизмов и, как следствие, облегчали контаминацию кишечника условно-патогенной флорой, приводя к декомпенсации дисбактериоза [7]. Эффективность циклоферона заключалась в уменьшении длительности местных кли-

нических проявлений кампилобактериоза, снижении уровня контаминации кишечника микробами-ассоциантами в ходе заболевания, значительным сокращением 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 [23]. Ректальное использование в терапии кампилобактериоза циклоферона приводило к уменьшению глубины деструктивных и воспалительных изменений в кишечнике, что значимо 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



95% доверительный интервал частот менее 25% рассчитан с введением переменной Фишера

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

содержимого (*Kl. pneumoniae*, *St. 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 грамм.

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 воз-

будителя 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 [26] зависимость течения кишечных инфекций вирусной этиологии от интенсивности антительного ответа и индукции альфа-IFN явилась основанием для 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 [9].

Включение циклоферона привело к более легкой 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 раза) ротавирусного антигена на фоне стимуляции (в 2,9 раза) противовирусных антител, обеспечивая выздоровление детей.

Циклоферон при ротавирусном гастроэнтерите обеспечивал более легкое течение

Таблица 2

Длительность основных клинических симптомов ротавирусной инфекции у детей

Основные симптомы заболевания	1-я группа детей, получавших Циклоферон (n= 150)	2-я группа детей, получавшая базовую терапию Группа сравнения (n=150)
	Длительность в днях	Длительность в днях
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

* — $p \leq 0,05$ по сравнению с больными группы сравнения

заболевания и укорачивал продолжительность основных клинических проявлений (табл. 2).

Так, симптомы интоксикации купировались на 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, у детей группы сравнения, появление аппетита у 80,0% детей отмечалось лишь после трех дней стационарного лечения (3,4±0,3 дня). В более ранние сроки у детей улучшалось самочувствие, нормализовалась двига-

тельная 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 время как в группе сравнения лихорадка наблюдалась до 4-х дней, нарастая ко 2-му — 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, соответ-

ственно, в более быстрые сроки нормализовался стул.

Применение циклоферона больным с норовирусным гастроэнтеритом приводило к купированию основного симптома — рвоты в 1 день лечения, а у детей с этой инфекцией в группе сравнения продолжительность рвоты была на 1 день больше. При ротавирусном гастроэнтерите отмечалось сокращение длительности неоформленного стула в 2 раза на фоне приема 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 сокраща-

ло продолжительность этого симптома до $2,7 \pm 0,2$ дней. 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 у 9,30% детей в концентрации $0,04 \pm 0,006$ отн.ед. В группе больных, получавших курс базовой 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% боль-

Таблица 3

Уровень ротавирусного антигена, антител и ИФН в крови больных ротавирусной инфекцией

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

*— $p \leq 0,05$ в сравниваемых показателях

ных) после лечения, а у детей, получавших курс базовой терапии (группа сравнения),

уровень антител не менялся (с $0,36 \pm 0,04$ до $0,39 \pm 0,04$ отн.ед.).

Вследствие этого отмечалось более значительное уменьшение уровня антигена в фекалиях детей, получавших циклоферон, по сравнению с группой детей, находящихся на базовой терапии, составив 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 (составив $24,6 \pm 3,1$ МЕ/мл), а γ -ИФН выявлялся в меньших концентрациях — от 10 до 17 Ед/мл, составив $15,2 \pm 1,5$ МЕ/мл.

После лечения циклофероном уровень α -ИФН увеличился на +11,0, составив $35,6 \pm 3,8$ МЕ/мл. Уровень же γ -ИФН достиг 20,2 Ед/мл. Очевидно, что низкие концентрации α - и γ -ИФН приводят к необходимости дополнительной стимуляции этих цитокинов, их концентрация возрастает

при индуцировании циклофероном, синтезируя противоротавирусные антитела, обеспечивая более быструю санацию кишечника от патогена [6].

Оценивая воспалительный процесс, выявлен низкий процент положительных результатов, что объяснимо недостаточностью иммунного ответа при среднетяжелой и тяжелой формах заболевания (табл.4-5).

Циклоферон способствует более эффективной элиминации ротавирусов из организма ребенка. При среднетяжелой и тяжелой формах ротавирусного гастроэнтерита, процент положительных результатов выявления антигена снижался при лечении циклофероном до 58,3–82,4% (табл.4-5), минимизируя риск персистенции ротавируса и развитие

Таблица 4

Сравнительный анализ титров С-реактивного белка (СРБ) у детей при среднетяжелой форме заболевания

Титры СРБ	При поступлении		На фоне лечения (3 день)	
	Циклоферон	Базовая терапия	Циклоферон	Базовая 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	---	---	---	---

** , ** — 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 день)	
	Циклоферон	Базовая терапия	Циклоферон	Базовая 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	00

** , ** — статистически значимое различие в сравниваемых группах на 3-й день*

хронизации процесса, обеспечивая снижение риска развития внутрибольничной ротавирусной инфекции.

Таким образом, инфекционные заболевания желудочно-кишечного тракта у детей, характеризуются нарушением факторов местного иммунитета, развитием дисбаланса цитокиновой сети, обеспечивая тяжесть течения и активность воспалительного процесса. Применение в комплексной терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта вирусной и бактериальной природы препаратов, обладающих иммуностропной активностью, патогенетически обосновано, способствует коррекции иммунных нарушений и скорейшему клиническому и микробиологическому выздоровлению, повышая качество оказываемой медицинской помощи детям.

Список литературы

1. Александрова В.А. Основы иммунной системы желудочно-кишечного тракта /Методическое пособие. — СПб., 2006. — 43с.
2. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. — М., 2007. — 300с.
3. Бухарин О.В. Влияние циклоферона на биологические свойства бактериальных внутриклеточных патогенов / О.В.Бухарин, Д.А.Кириллов, Н.В.Шеенков, В.А.Кириллов//Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиологии. — 2005. — №3. — С. 8–10.
4. Воробьев А.А., Сичинский Л.А., Дратвин С.А. Возможности лабораторной диагностики инфекций, вызванных бактериями рода *Campylobacter* // Журнал микробиологии и эпидемиологии. — 2000. — № 1. — С. 95–103.
5. Воротынцева Н.В., Горелов А.В. Влияние биологических свойств возбудителя на клинические проявления сальмонеллеза у детей. //Эпидемиология и инфекционные болезни. М.; Медицина; 2004. — Т. 1. — С. 41–47.
6. Гордеев А.В., Седулина О.Ф., Юрсова Е.Н. Циклоферон в лечении ротавирусной диареи у детей//Детские инфекции.- 2007. — №2. — С.62–64.
7. Горелов А.В., Воротынцева Н.В. Клинические проявления кампилобактериоза у детей // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 1997. — №3. — С. 37–40.
8. Гуссоева И.Г., Ботвиньева В.В. Рамонова А.М. Вопросы оптимизации лечения ОКИ у детей старше года. — СПб., 2010. — 24с.
9. 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 с.
10. Дизентерия Флекснера у детей на современном этапе. Особенности течения и рациональная тактика терапии: пособие для врачей / под ред. О.В.Тихомировой. — СПб., — 2004. — 58 с.
11. 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. — 98с.
12. Дондурей Е.А. Арбидол в комплексном лечении сочетанного поражения респи-

- раторного и желудочно-кишечного тракта у детей // *Детские инфекции.* - 2007. - №2.
13. Заболевания, протекающие с диарейным синдромом: учебно-метод. пособие / под редакцией Т.В.Сологуб. — СПб., 2006. — 43 с.
14. Карал-оглы Д.Д., Агрба В.З. Цитокины при кишечных инфекциях в модельных опытах на обезьянах // *Материалы II ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням.* — М., 2010. — 136 с.
15. Караськова Н.Г., Романцов М.Г. Терапия кишечных инфекций циклофероном // *Врач.* — 2001. — №6. — С.28–32.
16. Кафтырева Л.А. Сальмонеллезы. Проблемы и перспективы. Актовая речь. СПб., 2000. 28 с.
17. Милютин Л.Н., Голубев А.О. Клинико-иммунологические особенности современных сальмонеллезов // *Материалы II ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням.* — М., 2010. — 200 с.
18. Милютин Л.Н. Клинические особенности современного сальмонеллеза, вызванного *S. enteritidis* у детей // *Инфекционные болезни.* — 2003. — т. 1. — № 1. — С.26–29.
19. Михайлов И.Б. Коррекция вторичного приобретенного иммунодефицита у детей и взрослых // *Методическое пособие для врачей.* — СПб., 2007. — 19с.
20. Мокрецова Е.В. Клиника и патогенетические аспекты патогенеза гастроинтестинальной формы сальмонеллеза. Автореферат. дисс.... канд. мед. наук. М., 2003. — 24 с.
21. Нарушение микрофлоры кишечника у детей / Римарчук Г.В., Щеплягина Л.А., Круглова И.В., Тюрина Т.К. — М., 2007. — 27с.
22. Рожнова С.Ш., Фролочкина Т.И., Головинова М.А. Эпидемиологическая ситуация по сальмонеллезам в России на рубеже веков. Материалы VIII Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. М., 2002; Т. 1; С. 91–92.
23. Романцов М.Г. Опыт применения циклоферона в терапии кишечных инфекций у детей. — СПб., 2010. — 14с.
24. Романцов М.Г., Горячева Л.Г., Коваленко А.Л. Новые возможности применения иммуотропных препаратов // *Противовирусные и иммуотропные препараты в детской практике.* — СПб., 2008. — С.31–62.
25. Романцов М.Г., Ершов Ф.И. Состояние микрофлоры кишечника // *Часто болеющие дети. Современная фармакотерапия.* - (Изд. группа «ГЭОТАР-Медиа»). — М., 2009. — С.80–87.
26. Тихомирова О.В. Заболевания желудочно-кишечного тракта // Романцов М.Г., Горячева Л.Г., Коваленко А.Л. // *Противовирусные и иммуотропные препараты в детской практике.* — СПб., 2008. — С. 85–97.
27. Старикова И.А. Эффективность циклоферона при острых кишечных инфекциях у детей // *ВРАЧ.* — 2004. — №7. — С.54–55.
28. 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. — 284с.
29. Татаркина А.Н., Вовк Т.Г., Корейченко Т.С. К вопросу антибиотикотерапии детей раннего возраста, больных бактериаль-

- ными острыми кишечными инфекциями // Материалы II ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. — М., 2010. — 314с.
30. Тихомирова О.В., Бехтерева М.К., Ныркова О.И. Эффективность использования препаратов реамберин и циклоферон в терапии кишечных инфекций у детей: Метод. рекомендации. — СПб., 2003. — 43с.
31. Тихонова Е.П., Кузьмина Т.Ю., Тихонова Ю.С. Вспышка шигеллеза в детском учреждении // Материалы II ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням. — М., 2010. — 321с.
32. Тикунова Н.В., Жираковская Е.В., Боднев С.А. Этиологическая значимость и генетическая характеристика гастровирусов, циркулирующих в Сибири: Материалы II ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. — Москва. — 2010. — 317с.
33. Тилка Г.С., Мокрецова Е.В., Боровская Т.Ф. Исходы сальмонеллеза и возможности его коррекции: Материалы II ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. — Москва. — 2010. — 325с.
34. Тюрин Е.О. Сальмонеллез enteritidis (клинико-патогенетические аспекты, вопросы терапии). Автореферат. дисс. канд. мед. наук. М., 1998. — 18 с.
35. Тюрин Ю. А., Мустафин И.Г. Роль и значение экзопротеазной активности сальмонелл при гастроинтестинальной форме сальмонеллеза // Материалы II ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. — М., 2010. — 329с.
36. Халиулина С.В., Анохин В.А. Современные аспекты эпидемиологии, клиники и диагностики кампилобактериоза // Казанский медицинский журнал. — 2001; №81(6). С. 446–450.
37. Халиуллина С.В., Гутор И.А. Антибиотикорезистентность диарейных *E.coli* // Материалы II ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. — М., 2010. — 346 с.