

- the children of the North (clinical disorders, diagnostics, correction). Hanty-Mansijsk: Poligrafist, 2008:100. (In Russ.)]
9. Komprda T., P. Sládková, E. Petírová, V. Dohnal, R. Burdychová. Tyrosine- and histidine-decarboxylase positive lactic acid bacteria and enterococci in dry fermented sausages. *Meat Sci.* 2010; 86(3): 870–877.
 10. Рубальский Е.О. Разработка композиций, понижающих уровень гистамина, на основе новых штаммов *Lactobacillus acidophilus* и их консорциума: отчет о НИОКР: 9 / ООО «Иннопроб»; Астрахань, 2012: 108. [Rubalskyi E.O. Development of compositions to reduce the level of histamine, on the basis of new strains of *Lactobacillus acidophilus* and the consortium. Astrakhan, 2012:108 (In Russ.)]
 11. Ильчукова О.В. Формирование предрасположенности к аллергии у детей при хронической плацентарной недостаточности: Автореф. дис. ... кнм. Санкт-Петербург, 2017. [Ilchukova O.V. The risk of developing allergic disease in children from women with overt and covert sensitization: Abstract of PhD Thesis (Med.)Sankt-Peterburg, 2017. (In Russ.)]
 12. Котегова О.М. Риск формирования аллергической патологии у детей от женщин с явной и скрытой сенсибилизацией. Здоровье ребенка — здоровье нации. Киров, 2006: 37–38. [Kotegova O.M. The risk of developing allergic disease in children from women with overt and covert sensitization. *Zdorov'e rebenka — zdorov'e natsii=Child health — health of the nation.* 2006: 37–38. (In Russ.)]

Информация о соавторах:

Литяева Людмила Алексеевна, д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии и инфекционных болезней
Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия; 460035, г. Оренбург, ул. Комсомольская, 180; lityaeva@yandex.ru
Lyudmila Lityaeva, MD, professor of department of epidemiology and infectious diseases
Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia; lityaeva@yandex.ru

Клинико-иммунологическая характеристика шигеллеза, ассоциированного с герпесвирусными инфекциями, у детей: клиника, диагностика и лечение

Э. Н. СИМОВАНЬЯН, В. Б. ДЕНИСЕНКО

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Цель — охарактеризовать особенности клинической картины, состояния интерферонового и иммунного статусов при шигеллезе, ассоциированном с герпесвирусными инфекциями, и обосновать необходимость включения рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$ в комплексе с высокоактивными антиоксидантами витаминами Е и С (ВИФЕРОН®) в программу комплексного лечения заболевания.

Проведено клиническое и иммунологическое обследование 136 больных шигеллезом в возрасте от 1 до 3 лет. У 65 детей диагностирована активная форма герпесвирусной инфекции, у 20 пациентов она отсутствовала. Активная форма герпесвирусной инфекции развивалась у детей с отягощенным преморбидным фоном. У этих пациентов выявлено нарушение регуляции иммунного ответа по клеточному типу (снижение спонтанной и стимулированной продукции интерферона- γ , экспрессии CD119-рецепторов), эффекторного этапа адаптивного иммунного ответа. Клинически ассоциированный шигеллез характеризовался тяжелым течением, частым развитием осложнений. Включение рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$ в комплексе с высокоактивными антиоксидантами витаминами Е и С (ВИФЕРОН®) в программу комплексного лечения способствовало модуляции регуляторного и эффекторного этапов иммунного ответа. Происходило сокращение продолжительности основных симптомов заболевания и пребывания больных в стационаре.

Высокая эффективность применения рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$ в комплексе с высокоактивными антиоксидантами витаминами Е и С (ВИФЕРОН®) позволяют рекомендовать включение этого препарата в схемы лечения шигеллеза, ассоциированного с герпесвирусной инфекцией, у детей.

Ключевые слова: шигеллез, герпесвирусная инфекция, дети, рекомбинантный интерферон- $\alpha 2b$

Clinical and Immunological Characteristics of Shigellosis Associated with Herpesvirus Infections in Children: a Clinic, Diagnosis and Treatment

E. N. Simovanyan, V. B. Denisenko

Rostov-on-Don State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

The purpose is to characterize the features of the clinical picture, interferon and immune system status in shigellosis associated with herpesvirus infections in children, and to justify the inclusion of recombinant interferon- $\alpha 2b$ (VIFERON®) in the complex treatment program of the disease. Clinical and immunological examination of 136 patients with shigellosis at the age from 1 to 3 years was carried out. In 65 children the active form of herpesvirus infection was diagnosed, in 20 patients it was absent. Active form of herpesvirus infection developed in children with a burdened premorbid background. These patients showed a violation of the immune response regulation by cellular type (reduction of interferon- γ spontaneous and stimulated production, expression of CD119 receptors), the effector stage of the adaptive immune response. Clinically associated shigellosis was characterized by a severe course, a frequent development of complications. Inclusion of recombinant interferon- $\alpha 2b$ (VIFERON®) in the complex program of treatment promoted the modulation of the regulatory and effector stages of the immune response. There was a reduction in the duration of the main symptoms of the disease and the stay of patients in the hospital.

High efficiency of recombinant interferon- $\alpha 2b$ (VIFERON®) application make it possible to recommend the inclusion of this drug in the treatment of shigellosis associated with herpesvirus infection in children.

Keywords: shigellosis, herpesvirus infection, children, recombinant interferon- $\alpha 2b$

Для цитирования: Э. Н. Симованьян, В. Б. Денисенко. Клинико-иммунологическая характеристика шигеллеза, ассоциированного с герпесвирусными инфекциями, у детей: клиника, диагностика и лечение. Детские инфекции. 2017. 16(4):29-36. DOI: <http://dx.doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-4-29-36>

For citation: E. N. Simovanyan, V. B. Denisenko. Clinical and immunological characteristics of Shigellosis associated with Herpesvirus infections in children: a clinic, diagnosis and treatment. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2017. 16(4):29-36. DOI: <http://dx.doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-4-29-36>

Контактная информация: Симованьян Эмма Никитична, д-р, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней, Ростовский государственный медицинский университет, Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29; +7(863) 232-73-58; detinfrostov@gmail.com

Emma N. Simovanyan, MD, Professor, Head of the Department of Children Infectious Diseases, Rostov-on-Don State Medical University, Russia, Rostov-on-Don; +7 (863) 232-73-58; detinfrostov@gmail.com

Проблема шигеллеза у детей является одной из наиболее актуальных в современной педиатрии и детской инфектологии. Это связано с широким эпидемическим распространением заболевания среди детского населения нашей страны, неблагоприятным течением с формированием клиники синдрома инвазивной диареи, тяжелых осложнений (нейротоксикоза, инфекционно-токсического шока, гемолитико-уремического синдрома, токсико-эксикоза), частым переходом в хроническую форму [1, 2]. В настоящее время доказана важная роль, которую играют в патогенезе заболевания нарушения системы интерферона (ИФН), других факторов врожденной резистентности, а также адаптивного иммунного ответа по клеточному и гуморальному типам [3, 4].

Известно, что герпесвирусные инфекции (ГВИ) характеризуются широким эпидемическим распространением среди детей, многообразием путей передачи, пожизненной персистенцией, иммунодепрессивной активностью, полигистотропизмом возбудителей, в том числе поражением органов пищеварения [5, 6]. Это позволяет предположить возможность формирования шигеллезно-герпесвирусных ассоциаций и их неблагоприятного течения. Однако, влияние ГВИ на клинико-лабораторные показатели ассоциированного шигеллеза у детей остаются до настоящего времени недостаточно изученными.

Сохраняет актуальность проблема совершенствования терапии шигеллеза, в том числе ассоциированного с ГВИ. Перспективным направлением повышения эффективности лечения представляется использование препарата с комплексной этиотропной и патогенетической активностью — рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$ (ИФН- $\alpha 2b$, ВИФЕРОН®, VIFERON®, производство ООО «Ферон», Москва, Россия) [10]. Входящий в его состав ИФН- $\alpha 2b$ тормозит репликацию вирусов за счет активации эндонуклеазы, разрушения вирусной мРНК [7, 8]. Кроме того, препарат стимулирует выработку цитокинов, модулирует адаптивный иммунный ответ по клеточному и гуморальному типам, повышает функциональную активность макрофагов, нейтрофилов и естественных киллерных клеток [7–9]. Входящие в состав препарата природные антиоксиданты (витамины Е и С) стабилизируют клеточные мембраны, что способствует усилению фармакологической эффективности ИФН- $\alpha 2b$. Лекарственная форма ИФН- $\alpha 2b$ (ВИФЕРОН®) в виде ректальных свечей позволяет добиться более высокого содержания и длительной циркуляции ИФН- $\alpha 2b$ в крови по сравнению с парентеральным способом введения [7, 8].

Препарат успешно используют при различных инфекционных заболеваниях у детей, в том числе при острых респираторных инфекциях, обструктивном бронхите,

пневмонии, менингите, сепсисе, внутриутробных инфекциях, инфекции простого герпеса, цитомегаловирусной инфекции, Эпштейна-Барр вирусной инфекции, микоплазмозе, дифтерии, хронических вирусных гепатитах В, С, D [7–15]. Помимо отчетливого клинического эффекта отмечено улучшение показателей врожденной резистентности и адаптивного иммунного ответа — усиление синтеза ИФН- α и ИФН- γ , повышение количества и функциональной активности Т-лимфоцитов, нормализация показателей гуморального иммунитета, активация макрофагов, нейтрофилов, естественных киллерных клеток и др.

Цель — охарактеризовать особенности клиники, состояния интерферонового и иммунного статуса при шигеллезе, ассоциированном с герпесвирусными инфекциями, и обосновать необходимость включения рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$ в комплексе с антиоксидантами витаминами Е и С (ВИФЕРОН®) в программу комплексного лечения заболевания.

Материалы и методы исследования

Обследованы 136 детей, соответствовавших следующим критериям включения в исследование: возраст от 1 до 3 лет; диагноз шигеллеза, подтвержденный бактериологическим, серологическим и молекулярно-генетическим методами; информированное согласие родителей.

Критерии исключения из исследования: неактивная форма ГВИ; указание в анамнезе на прием препаратов ИФН- $\alpha 2b$ и иммуномодуляторов в течение шести месяцев, предшествующих заболеванию.

Клинические методы исследования включали изучение анамнеза и клинический осмотр больного. При необходимости для консультации привлекались специалисты — ЛОР-врач, невролог, кардиолог, реаниматолог и др. Параклиническое обследование включало общий анализ крови, мочи и копрограмму. По показаниям назначали биохимический анализ крови, определение уровня С-реактивного белка, ионограмму, исследование кислотно-щелочного состояния, рентгенографию органов грудной клетки, придаточных пазух, электрокардиографию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, сердца и др.

Для подтверждения диагноза шигеллеза всем больным проводили бактериологическое обследование кала по стандартной методике. Противошигеллезные антитела исследовали в реакции непрямой гемагглютинации по методу парных сывороток с использованием шигеллезного диагностикума. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в кале выявляли ДНК шигелл (тест-системы «Амплиценс», Россия).

Диагностику ГВИ осуществляли серологическим, молекулярно-генетическим и цитологическим методами. С помощью иммуноферментного анализа (ИФА) исследовали

довали содержание IgM, IgG к цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу простого герпеса (ВПГ), индекс avidности IgG к ЦМВ, ВПГ, IgM и IgG к IEA-антигену ЦМВ (тест-системы «Вектор-Бест», Россия). ДНК ЦМВ и ВПГ в крови определяли методом ПЦР (тест-системы «Амплисенс», Россия). С помощью цитологического метода выявляли клетки-цитомегалы в моче и слюне.

Иммунологическое обследование пациентов проводили при поступлении в стационар и при выписке. Кровь для исследования забирали из кубитальной вены утром натощак. Определение различных типов иммунокомпетентных клеток осуществляли методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием соответствующих моноклональных антител («Сорбент», Россия): для Т-лимфоцитов — CD3, для Т-хелперов — CD4, для цитотоксических Т-лимфоцитов — CD8, для В-лимфоцитов — CD20, для естественных киллерных клеток — CD16. Результаты учитывали на лазерном проточном цитофлуориметре «EpiX-XL Coulter» (Франция). Содержание иммуноглобулинов классов IgA, IgM и IgG в сыворотке крови изучали методом радиальной иммунодиффузии в геле по G. Mancini et al. (1965) с использованием моноспецифических сывороток («Имбио», Россия). Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови исследовали методом осаждения полиэтиленгликолем. Интенсивность кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов оценивали в спонтанном и стимулированном тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ). Коэффициент стимуляции НСТ-теста высчитывали по формуле:

$$K \text{ ст.} = \text{НСТ ст.} / \text{НСТ сп.}$$

Содержание ИФН-γ в сыворотке крови определяли методом ИФА с использованием тест-систем «ProCon Ifgamma» («Протеиновый контур», Россия). Спонтанную продукцию ИФН-γ оценивали по содержанию этого цитокина в супернатанте лимфоцитов, культивированных в течение 48 часов. Стимулированную выработку ИФН-γ исследовали по его уровню в супернатанте лимфоцитов, культивированных в присутствии фитогемагглютина. Коэффициент стимуляции выработки ИФН-γ высчитывали по формуле:

$$K \text{ ст.} = \text{ИФН-}\gamma \text{ ст.} / \text{ИФН-}\gamma \text{ сп.}$$

В крови методом непрямой иммунофлуоресценции определяли количество лимфоцитов, экспрессирующих

рецепторы к ИФН-γ (CD119) (моноклональные антитела «Caltag», ЕС).

В качестве контроля обследованы 15 детей первой группы здоровья аналогичного возраста.

Распределение пациентов на группы осуществляли с учетом активности ГВИ.

Критерии активности ГВИ:

- Клиническая симптоматика — лимфопролиферативный синдром (лимфаденопатия, гепатомегалия, спленомегалия), синдром везикулезной экзантемы и др.
- ПЦР — обнаружение ДНК ЦМВ и ВПГ в крови.
- ИФА — IgM к ЦМВ, ВПГ;
- ИФА — IgG к ЦМВ и ВПГ с индексом avidности менее 30%;
- ИФА — IgM и IgG к IEA-антигену ЦМВ;
- Клетки-цитомегалы в моче и слюне.

Все пациенты были распределены на две группы. В группу I вошли 85 детей (62,5%) с активной формой ГВИ, в группу II — 51 больных без ГВИ (37,5%).

Пациенты группы I методом случайной выборки были рандомизированы на две подгруппы. В подгруппу IA вошли 65 больных, которым помимо общепринятого лечения (антибиотиков, энтеросорбентов, пробиотиков, дезинтоксикационной, регидратационной терапии, симптоматических средств) назначали ИФН-α2b в комплексе с антиоксидантами витаминами E и C (ВИФЕРОН®) в форме ректальных свечей. В подгруппу IB вошли 20 детей, получавших только общепринятое лечение. Обе группы оказались сопоставимыми по возрасту, форме тяжести и иммунологическим показателям на момент начала терапии. Дозировка ИФН-α2b (ВИФЕРОН®) и продолжительность терапии зависели от возраста пациентов и формы тяжести шигеллеза. У больных грудного возраста разовая доза составляла 150 тыс. МЕ, у детей от одного до трех лет жизни — 500 тыс. МЕ. При шигеллезе средней степени тяжести пациенты получали по 1 свече 2 раза в день в течение 5—10 дней, при тяжелой форме — по 1 свече 2 раза в день в течение 5—10 дней, затем по 1 свече 1 раз в день на ночь в течение 10 дней.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли общепринятыми методами с использованием статистической программы «Statistica 10.0». Достоверность различий абсолютных показателей оценивали по

Таблица 1. Преморбидный фон больных шигеллезом с учетом активности герпесвирусной инфекции

Показатели	Группа I, n = 85		Группа II, n = 51		Все больные, n = 136	
	n	%	n	%	n	%
Отягощенный акушерский анамнез	71	83,5*	27	52,9	98	72,1
Перинатальное поражение ЦНС	54	63,5*	15	29,4	69	50,7
Ранний перевод на искусственное вскармливание	55	64,7*	18	35,3	73	53,7
Частые ОРИ	65	76,5*	18	35,3	83	61
Острые кишечные инфекции	26	30,6*	5	9,8	31	22,8
Анемия	24	28,2*	3	5,9	27	19,9

* — достоверность различий показателей

Таблица 2. Клиника шигеллеза у детей с учетом активности герпесвирусной инфекции

Показатели	Группа I, n = 85		Группа II, n = 51		Все больные, n = 136	
	n	%	n	%	n	%
Среднетяжелая форма	31	36,5	36	70,6	67	49,3
Тяжелая форма	54	63,5*	15	29,4	69	50,7
Лихорадка, в т.ч.	85	100	51	100	136	100
субфебрильная	16	18,8*	24	47,1	40	29,4
фебрильная	69	81,1*	27	52,9	96	70,6
Снижение аппетита	85	100	51	100	136	100
Рвота	77	90,6*	30	58,8	107	78,7
Боль в животе	85	100*	42	83,3	127	93,4
Тенезмы	77	90,6*	30	58,8	107	78,7
Спазм сигмовидной кишки	85	100	51	100	136	100
Податливость ануса	85	100*	34	66,7	119	87,5
Энтероколит	54	63,5*	48	94,1	102	75
Колит	31	36,5*	3	5,9	34	25
Геморрагический колит	85	100*	21	41,2	106	77,9
Токсикоз с эксикозом	69	81,2*	26	51	95	69,9
Нейротоксикоз	25	29,4*	0	0	25	18,4
Инфекционно-токсический шок	24	28,2*	0	0	24	17,6
Осложнения	40	43,1*	10	19,6	50	36,8

* — достоверность различий показателей

критерию Стьюдента, относительных показателей — с использованием точного теста Фишера. Достоверными считали различия при $p < 0,005$.

Результаты и их обсуждение

При изучении анамнестических данных у всех пациентов выявлен неблагоприятный преморбидный фон (табл. 1). У большинства матерей имел место отягощенный акушерский анамнез (72,1%), у более половины детей — перинатальное поражение ЦНС (50,7%), ранний перевод на искусственное вскармливание (53,7%), частые острые респираторные инфекции (ОРИ; 61%). Острые кишечные инфекции перенесли 22,8% детей, анемию — 19,9% пациентов.

У больных шигеллезом, ассоциированным с активной формой ГВИ, с более высокой частотой по сравнению с группой II выявляли указания в анамнезе на отягощенный акушерский анамнез у матери (83,5% и 59,2%), перинатальное поражение ЦНС (63,5% и 29,4%), ранний перевод на искусственное вскармливание (64,7% и 35,3%), частые ОРИ (76,5% и 35,3%), перенесенные острые кишечные инфекции (30,6% и 9,8%), анемию у ребенка (28,2% и 5,9%).

При клиническом обследовании установлено, что у половины детей шигеллез протекал в тяжелой форме (50,3%) (табл. 2). У всех больных отмечено повышение температуры тела, чаще до фебрильных цифр (70,6%), снижение аппетита. Жалобы на рвоту предъявляли 78,7% детей, на схваткообразную боль в животе — 93,4%, на

тенезмы — 78,7%. При объективном обследовании спазм сигмовидной кишки обнаружен у 100% пациентов, податливость ануса — у 87,5%. Энтероколитический характер стула имел место у 75% детей, колитический характер стула — у 25%, примесь крови в стуле — у 77,9%. У 69,9% больных развился токсикоз с эксикозом, у 18,4% — нейротоксикоз, у 17,6% — инфекционно-токсический шок, у 36,8% — осложнения (анемия, пневмония, отит, кардит и др.).

У больных шигеллезом, ассоциированным с ГВИ по сравнению с группой II заболевание чаще протекало в тяжелой форме (63,5% и 29,4%), характеризовалось повышением температуры тела до фебрильных цифр (81,1% и 52,9%), появлением рвоты (90,6% и 58,8%), боли в животе (100% и 83,3%), тенезмов (90,6% и 58,8%), податливости ануса (100% и 66,7%). У этих больных с более высокой частотой обнаруживали колитический характер стула (36,5% и 5,9%), примесь крови в испражнениях (100% и 41,2%), развивались токсико-эксикоз (81,2% и 51%), нейротоксикоз (29,4% и 0%), инфекционно-токсический шок (28,2% и 0%), осложнения (43,1% и 19,6%).

При иммунологическом обследовании у пациентов обеих групп выявлен сдвиг регуляции в сторону преобладания иммунного ответа по клеточному типу (табл. 3). Об этом свидетельствовало повышение сыровоточного содержания и спонтанной продукции ИФН- γ , который является цитокином Т-хелперов первого типа (Th1). Вместе с

Таблица 3. Показатели иммунного статуса больных шигеллезом с учетом активности герпесвирусной инфекции

Показатели	Группа I	Группа II	Здоровые дети
CD3, %	42,5 ± 1,4 ^{0,1}	50,9 ± 1,1 ⁰	65 ± 1,7
CD4, %	27,4 ± 0,9 ^{0,1}	34,7 ± 0,9 ⁰	46 ± 1,4
CD8, %	25,1 ± 0,9 ^{0,1}	27,9 ± 0,7 ⁰	23 ± 1,2
CD4/CD8	1,04 ± 0,03 ^{0,1}	1,24 ± 0,04 ⁰	2 ± 0,04
CD20, %	6 ± 0,3 ^{0,1}	8,8 ± 0,4 ⁰	13 ± 0,3
IgA, г/л	0,72 ± 0,03 ^{0,1}	0,82 ± 0,04 ⁰	0,48 ± 0,05
IgM, г/л	1,24 ± 0,05 ^{0,1}	1,38 ± 0,03 ⁰	1 ± 0,06
IgG, г/л	11 ± 0,4 ^{0,1}	12,2 ± 0,2 ⁰	9,1 ± 0,2
ЦИК, усл. ед.	127,1 ± 4,1 ^{0,1}	102,1 ± 4,2 ⁰	50,1 ± 1,3
CD16, %	8,6 ± 0,4 ^{0,1}	10,8 ± 0,4 ⁰	14 ± 0,7
НСТ сп., ед.	83,4 ± 3,9 ^{0,1}	113,1 ± 5,1 ⁰	105,1 ± 1,6
К ст. НСТ	1,48 ± 0,03 ^{0,1}	1,56 ± 0,03 ⁰	1,72 ± 0,03
CD119, %	32,5 ± 0,9 ^{0,1}	44,5 ± 1,1 ⁰	51,1 ± 1,4
ИФН-γ цирку., пг/мл	105,2 ± 3,1 ^{0,1}	177,3 ± 4,7 ⁰	96,1 ± 3,1
ИФН-γ супернат. сп., пг/мл	68,3 ± 1,6 ^{0,1}	76,3 ± 3,2 ⁰	64,1 ± 2,4
К ст. ИФН-γ	1,06 ± 0,08 ^{0,1}	1,25 ± 0,06 ⁰	1,65 ± 0,08

⁰ - достоверность различий показателей между больными и здоровыми детьми; ¹ — достоверность различий показателей между больными группы I и группы II

тем, имели место дефекты регуляции иммунного ответа по клеточному типу, что документировано уменьшением стимулированной продукции ИФН-γ и экспрессии рецептора к ИФН-γ (CD119). Выявлены также нарушения эффекторного этапа иммунного ответа по клеточному типу. С одной стороны, имела место его активация, сопровождавшаяся повышением количества цитотоксических CD8-лимфоцитов, снижением коэффициента CD4/CD8. С другой стороны, регистрировались признаки угнетения иммунного ответа по клеточному типу в виде снижения количества Т-лимфоцитов (CD3), Т-хелперов (CD4), CD16-лимфоцитов и резервных возможностей кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов (НСТ ст.). Кроме того, обнаружены разнонаправленные сдвиги эффекторного этапа иммунного ответа по гуморальному типу — повышение содержания IgA, IgM, IgG и ЦИК на фоне снижения числа В-лимфоцитов (CD20).

У больных шигеллезом, ассоциированным с активной формой ГВИ, выявлены более существенные, чем в группе II, нарушения регуляции иммунного ответа по клеточному типу. Имели место умеренное повышение сыровоточного содержания и спонтанной выработки ИФН-γ, значительная редукция стимулированной продукции этого цитокина, существенное снижение экспрессии CD119-рецептора. В большей степени были выражены признаки угнетения эффекторного звена иммунного ответа по клеточному типу. Регистрировались существенное снижение количества Т-лимфоцитов (CD3), Т-хелперов (CD4), CD16-лимфоцитов, умеренное повышение числа цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8), уменьшение метаболической активности нейтрофилов (НСТ сп.), значительная редукция ее резервных возможностей (К ст. НСТ). Кроме

того, отмечалось более выраженное угнетение эффекторного этапа иммунного ответа по гуморальному типу. Обнаружено более значительное уменьшение числа В-лимфоцитов (CD20), умеренное повышение содержания IgA, IgM и IgG, значительное увеличение уровня ЦИК.

Сопоставление динамики клинической симптоматики у больных шигеллезом, ассоциированным с активной формой ГВИ, с учетом схемы терапии показало, что при включении в программу лечения ИФН-α2b (ВИФЕРОН®) происходило уменьшение продолжительности лихорадки, нарушения аппетита, местных проявлений заболевания (боли в животе, тенезмов, спазма сигмовидной кишки, податливости ануса, диареи, примеси крови в испражнениях), симптоматики токсико-эксикоза по сравнению с группой IB (табл. 4). Это приводило к закономерному сокращению длительности пребывания больных в стационаре. Побочные эффекты при использовании ИФН-α2b в комплексе с антиоксидантами витаминами Е и С (ВИФЕРОН®) отсутствовали.

Исследование иммунного статуса показало, что у пациентов, получавших ИФН-α2b (ВИФЕРОН®), имела место положительная динамика показателей регуляции иммунного ответа по клеточному типу (табл. 5). Регистрировались нормализации экспрессии рецептора к ИФН-γ (CD119), сыровоточного содержания ИФН-γ и его стимулированной выработки при сохранении высокого уровня спонтанной продукции этого цитокина. Кроме того, отмечались позитивные сдвиги показателей эффекторного звена иммунного ответа по клеточному типу. Происходила нормализация количества CD3-, CD4- и CD16-лимфоцитов, имело место более существенное увеличение числа цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8), коэффициента CD4/CD8, значительное повышение метаболической ак-

Таблица 4. Длительность симптомов шигеллеза, ассоциированного с активной формой герпесвирусной инфекции, с учетом схемы терапии, в днях

Показатели	Группа IA	Группа IB
Лихорадка	3,1 ± 0,1 *	5,5 ± 0,2
Нарушение аппетита	6,2 ± 0,2 *	11,3 ± 0,3
Рвота	1,5 ± 0,1	1,5 ± 0,2
Боли в животе	4,1 ± 0,2 *	6,3 ± 0,2
Тенезмы	5,0 ± 0,1 *	8,1 ± 0,3
Спазм сигмовидной кишки	3,7 ± 0,2 *	5,6 ± 0,4
Податливость ануса	4,6 ± 0,3 *	6,7 ± 0,3
Диарея	6,9 ± 0,3 *	12,0 ± 0,6
Геморрагический колит	1,6 ± 0,1 *	3,2 ± 0,2
Токсикоз с эксикозом	1,8 ± 0,1 *	3,5 ± 0,2
Длительность госпитализации	7,8 ± 0,2 *	13,5 ± 0,3

* — достоверность различий показателей

Таблица 5. Показатели иммунного статуса больных тяжелой формой шигеллеза в возрасте от одного до трех лет жизни с учетом характера лечения

Показатели	Группа IA		Группа IB		Здоровые дети
	Разгар	Выздоровление	Разгар	Выздоровление	
CD3, %	44,2 ± 1,1 ⁰	61,4 ± 2,1 ^{2,3}	42,5 ± 1,4 ⁰	51,5 ± 1,7 ^{0,2}	65 ± 1,7
CD4, %	27,8 ± 1 ⁰	44,5 ± 1,5 ^{2,3}	27,4 ± 0,9 ⁰	32,9 ± 1 ^{0,2}	46 ± 1,4
CD8, %	27,2 ± 0,5 ⁰	31,1 ± 0,8 ^{0,2,3}	26,1 ± 0,9 ⁰	28,8 ± 0,7 ^{0,2}	23 ± 1,2
CD4/CD8	1,02 ± 0,03 ⁰	1,83 ± 0,05 ^{0,2,3}	1,04 ± 0,03 ⁰	1,14 ± 0,05 ^{0,2}	2 ± 0,04
CD20, %	6,1 ± 0,2 ⁰	12,3 ± 0,8 ^{2,3}	6 ± 0,3 ⁰	7,5 ± 0,4 ^{0,2}	13 ± 0,3
IgA, г/л	0,74 ± 0,03 ⁰	0,99 ± 0,05 ^{0,2,3}	0,72 ± 0,03 ⁰	0,85 ± 0,04 ^{0,2}	0,48 ± 0,05
IgM, г/л	1,27 ± 0,06 ⁰	1,06 ± 0,12 ^{2,3}	1,24 ± 0,05 ⁰	1,39 ± 0,07 ^{0,2}	1 ± 0,06
IgG, г/л	11,1 ± 0,3 ⁰	13,4 ± 0,3 ^{2,3}	11 ± 0,4 ⁰	12,2 ± 0,5 ^{0,2}	9,1 ± 0,2
ЦИК, усл. ед.	124,1 ± 3 ⁰	51,3 ± 5,3 ^{2,3}	127,1 ± 4,1 ⁰	120,2 ± 3,2 ^{0,2}	50,1 ± 1,3
CD16, %	8,7 ± 0,5 ⁰	13,5 ± 0,8 ^{2,3}	8,6 ± 0,4 ⁰	10,5 ± 0,6 ^{0,2}	14 ± 0,7
НСТ сп., ед.	85,1 ± 4,2 ⁰	156,5 ± 6,1 ^{0,2,3}	83,4 ± 3,9 ⁰	93,4 ± 3,6 ^{0,2}	105,1 ± 1,6
К ст. НСТ	1,53 ± 0,04 ⁰	1,68 ± 0,08 ^{2,3}	1,48 ± 0,03 ⁰	1,4 ± 0,02 ^{0,2}	1,72 ± 0,03
CD119, %	35,9 ± 1,3 ⁰	50,7 ± 1,1 ^{2,3}	32,5 ± 0,9 ⁰	34,6 ± 0,7 ^{0,2}	51,1 ± 1,4
ИФН-γ цирку., пг/мл	110,3 ± 2,9 ⁰	103,1 ± 2,8 ^{2,3}	105,2 ± 3,1 ⁰	62,5 ± 2,3 ^{0,2}	96,1 ± 3,1
ИФН-γ супернат. сп., пг/мл	71,1 ± 1,5 ⁰	67,9 ± 1,1 ^{0,2,3}	68,3 ± 1,6 ⁰	38,8 ± 2,6 ^{0,2}	64,1 ± 2,4
К ст. ИФН-γ	1,08 ± 0,05 ⁰	1,6 ± 0,07 ^{2,3}	1,06 ± 0,08 ⁰	1,29 ± 0,07 ^{0,2}	1,65 ± 0,06

⁰ — достоверность различий показателей между больными и здоровыми детьми; ² — достоверность различий показателей между периодами разгара и выздоровления; ³ — достоверность различий показателей между группами IA и IB

тивности нейтрофилов (НСТ сп.) и восстановление из резервных возможностей (К ст. НСТ). Со стороны показателей эффекторного звена иммунного ответа по гуморальному типу наблюдались нормализация числа CD20-лимфоцитов, усиление продукции IgA, переключение синтеза иммуноглобулинов с IgM на IgG, восстановление содержания ЦИК до уровня возрастной нормы.

У пациентов, получавших стандартную терапию, имела место отрицательная динамика показателей регуляции иммунного ответа по клеточному типу. Происходило

уменьшение сывороточного содержания и спонтанной продукции ИФН-γ, сохранялось снижение стимулированной выработки этого цитокина и экспрессии CD119-рецептора. К моменту клинического выздоровления показатели, характеризующие эффекторный этап иммунного ответа по клеточному типу, не претерпевали существенных изменений. Оставались сниженными содержание Т-лимфоцитов (CD3), Т-хелперов (CD4), метаболическая активность нейтрофилов (НСТ сп.) и ее адаптационные возможности (К ст. НСТ). Регистрировалось умеренное, по

сравнению с группой IA, увеличение цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8), коэффициента CD4/CD8, CD16-лимфоцитов. Показатели эффекторного этапа иммунного ответа по гуморальному типу также практически не изменялись. Сохранялись снижение CD20-лимфоцитов, увеличение содержания IgM, IgG, ЦИК, отмечалась умеренная продукция IgA.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что высокая частота анамнестических групп риска у обследованных пациентов приводила к формированию вторичного иммунодефицитного состояния, которое характеризовалось нарушением регуляции иммунного ответа по клеточному типу, эффекторного этапа клеточного и гуморального иммунитета. В этих условиях заражение шигеллами приводило к формированию очага воспаления в слизистой оболочке дистального отдела толстого кишечника, развитию токсинемии. В результате возникали общесимптомный синдром, симптоматика дистального колита, инвазивной диареи, развивались осложнения [1, 2].

Полученные данные свидетельствуют о неблагоприятном течении шигеллеза, ассоциированного с активной формой ГВИ. Она развивалась у детей с высокой частотой анамнестических групп риска, которые, очевидно, являлись причиной углубления фонового иммунодефицитного состояния. Это находило отражение в существенном угнетении регуляции иммунного ответа по клеточному типу в виде снижения спонтанной и стимулированной продукции ИФН- γ , а также рецепции этого цитокина. Отмечалось прогрессирующее нарушение показателей эффекторного этапа адаптивного иммунного ответа по клеточному и гуморальному типам, что приводило к неспособности иммунной системы контролировать репликацию герпесвирусов [5]. В свою очередь, эти возбудители, как выраженные иммуносупрессирующие факторы, являлись причиной углубления иммунологических нарушений [5, 6]. В случае заражения шигеллами иммунная система этих детей не в состоянии своевременно нейтрализовать токсины и элиминировать микробы. В связи с этим шигеллез у этих пациентов характеризовался неблагоприятным течением с более высокой частотой фебрильной лихорадки, местных симптомов (рвоты, боли в животе, тенезмов, податливости ануса, примеси крови в стуле), формированием тяжелых и осложненных форм.

Включение в программу лечения шигеллеза, ассоциированного с активной формой ГВИ, ИФН- $\alpha 2b$ в комплексе с антиоксидантами витаминами Е и С (ВИФЕРОН®) оказывало комплексное этиотропное действие за счет способности препарата подавлять репликацию не только герпесвирусов, но и внутриклеточных бактерий, к которым относятся шигеллы [1, 2]. С другой стороны, ИФН- $\alpha 2b$ в комплексе с антиоксидантами витаминами Е и С (ВИФЕРОН®) проявлял отчетливую иммуномодулирующую активность, которая заключалась, прежде всего, в преимущественной регуляции иммунного ответа по клеточному типу со стороны ИФН- γ . Кроме того, отмечалась положительная динамика показателей эффекторного этапа иммунного ответа по клеточному и гуморальному типам. В результате происходило достоверное уменьшение продолжительности симптомов заболевания и сроков

пребывания больных в стационаре. Препарат хорошо переносился больными.

Выводы

■ Активная форма ГВИ развивается у детей с отягощенным преморбидным фоном, способствует нарушению механизмов регуляции и реализации иммунного ответа, особенно по клеточному типу, что ведет к тяжелому и негладкому течению ассоциированного шигеллеза.

■ Включение ИФН- $\alpha 2b$ в комплексе с антиоксидантами витаминами Е и С (ВИФЕРОН®) в программу комплексного лечения шигеллеза, ассоциированного с активной формой ГВИ, у детей способствует модуляции регуляторного и эффекторного этапов иммунного ответа, что приводит к сокращению продолжительности основных симптомов заболевания и пребывания больных в стационаре.

■ Высокая эффективность и безопасность применения ИФН- $\alpha 2b$ в комплексе с антиоксидантами витаминами Е и С (ВИФЕРОН®) позволяют рекомендовать включение этого препарата в схемы лечения шигеллеза, ассоциированного с ГВИ, у детей.

Литература/References:

1. Горелов А.В. Острые кишечные инфекции у детей: карманный справочник. М., Геотар-медиа, 2016: 144.
[Gorelov A.V. *Acute intestinal infections in children: pocket book*. M., Geotar-media, 2016: 144. (In Russ.)]
2. Мазанкова Л.Н., Горбунов С.Г., Павлова Л.А. Совершенствование патогенетической терапии острых кишечных инфекций у детей раннего возраста. Лечение и профилактика. 2013; 4: 54–57.
[Mazankova L.N., Gorbunov S.G., Pavlova L.A. Perfection of pathogenetic therapy of acute intestinal infections in children of early age. *Lechenie i profilaktika=Treatment and Prevention*. 2013; 4: 54–57. (In Russ.)]
3. Иващенко В.Д., Кожухова Е.А., Егорова С.А. и др. Изменение фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови больных острым шигеллезом и чувствительность шигелл к антимикробным препаратам в присутствии вобензима *in vitro*. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2011; 18(2): 60–61.
[Ivashchenko V.D., Kozhuhova E.A., Egorova S.A. et al. Change in phagocytic activity of peripheral blood neutrophils in patients with acute shigellosis and sensitivity of shigella to antimicrobial drugs in the presence of vobenzim *in vitro*. *Uchenye zapiski SpbGMU im. akad. I.P. Pavlova=Scientific Notes of the St. Petersburg State Medical University Named Acad. I.P. Pavlov*. 2011; 18(2): 60–61. (In Russ.)]
4. Тагирова З.Г., Ахмедов Д.Р., Агаева Э.Н. Уровень и динамика показателей неспецифической резистентности при шигеллезах. Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2015; 4: 45–49.
[Tagirova Z.G., Ahmedov D.R., Agaeva Je.N. The level and dynamics of indices of nonspecific resistance in shigellosis. *Vestnik Dagestanskoy gosudarstvennoy medicinskoj akademii=Bulletin of the Dagestan State Medical Academy*. 2015; 4: 45–49. (In Russ.)]
5. Боквой А.Г., Егоров А.И. Герпесвирусные инфекции у детей и родителей. М.: Центр стратегической конъюнктуры, 2014: 256.
[Bokovoy A.G., Egorov A.I. *Herpesvirus infections in children and parents*. M.: Center of strategic conjuncture, 2014: 256. (In Russ.)]
6. Шамшева О.В., Харламова Ф.С., Егорова Н.Ю., Молочкова О.В., Новосад Е.В., Симонова Е.В., Лебедева Т.М., Гусева Н.А. Результаты многолетнего изучения герпесвирусной инфекции на кафедре инфекционных болезней у детей РНИМУ. Детские инфекции. 2017; 16(2):5-12.
DOI:10.22627/2072-8107-2017-16-2-5-12
[Shamsheva O.V., Kharlamova F.S., Egorova N.Y., Molochkova

- O.V., Novosad E.V., Simonova E.V., Lebedeva T.M., Guseva N.A. The results of long-term study of herpesvirus infection in the Department of Infectious Diseases in children RNIMU. *Children's infections=Detskije Infektsii*. 2017; 16(2):5–12. (In Russ.) DOI:10.22627/2072-8107-2017-16-2-5-12]
7. Малиновская В.В., Чеботарева Т.А., Парфенов В.В. Клиническая эффективность применения препарата ВИФЕРОН® при лечении гриппа и ОРВИ. Южно-Уральский медицинский журнал. 2014; 4: 32–39.
[Malinovskaja V.V., Chebotareva T.A., Parfenov V.V. Clinical efficacy of viferon in the treatment of influenza and ARVI. *Juzhno-Uralskij medicinskij zhurnal=South Ural Medical Journal*. 2014; 4: 32–39. (In Russ.)]
8. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Клещенко Е.И. и др. Новые подходы к проведению интерферон- и иммуномодулирующей терапии у иммунокомпрометированных детей с возвратными респираторными вирусными инфекциями. Лечащий врач. 2014; 4:107–110.
[Nesterova I.V., Kovaleva S.V., Kleshchenko E.I. et al. New approaches to conducting interferon and immunomodulatory therapy in immunocompromised children with recurrent respiratory viral infections. *Lechashhij vrach=Attending Doctor*. 2014; 4:107–110.] (In Russ.)]
9. Чеботарева Т.А., Мазанкова Л.Н., Хоперскова А.П. и др. Рекуррентные инфекции органов дыхания у детей и программы иммунореабилитации. Детские инфекции. 2014; 3: 61–64.
[Chebotareva T.A., Mazankova L.N., Hoperskova A.P. et al. Recurrent respiratory infections in children and immunorehabilitation programs. *Children's infections=Detskije Infektsii*. 2014; 3: 61–64. (In Russ.)]
10. Осидак Л.В., Образцова Е.В., Головачева Е.Г. и др. ВИФЕРОН® в терапии гриппа и других ОРВИ вирусной и вирусно-бактериальной этиологии у детей. Детские инфекции. 2012; 1: 44–50.
[Osidak L.V., Obrazцова E.V., Golovacheva E.G. et al. [Viferon in the treatment of influenza and other ARI of viral and viral-bacterial etiology in children. *Children's infections=Detskije Infektsii*. 2012; 1: 44–50. (In Russ.)]
11. Захарова И.Н., Малиновская В.В., Торшхоева Л.Б. и др. Применение рекомбинантного альфа-2b-интерферона (ВИФЕРОН®) при острых респираторных инфекциях у детей раннего возраста. Эффективная фармакотерапия. 2014; 3: 6–14.
[Zaharova I.N., Malinovskaja V.V., Torshhoeva L.B. et al. The use of recombinant alpha-2b-interferon (viferon) in acute respiratory infections in children. *Jeftektivnaja farmakoterapija=Effective Pharmacotherapy*. 2014; 3: 6–14. (In Russ.)]
12. Шамшева О.В., Полеско И.В. Лечение интерферонами детей с внутриутробными инфекциями. Детские инфекции. 2014; 2: 43–47.
[Shamsheva O.V., Polesko I.V. Interferon treatment of children with intrauterine infections. *Children's infections=Detskije Infektsii*. 2014; 2: 43–47. (In Russ.)]
13. Учайкин В.Ф., Чередниченко Т.В., Ковалев О.Б., Харламова Ф.С., Чаплыгина Г.В., Конев В.А., Молочкова О.В. Интерферонотерапия при хронических гепатитах В и С у детей. Детские инфекции. 2007; 6(3):40–44.
[Uchaikin V.F., Cherednichenko T.V., Kovalev O.B., Kharlamova F.S., Chaplygina G.V., Konev V.A., Molochkova O.V. Interferonotherapy for chronic hepatitis B and C in children. *Children's infections=Detskije Infektsii*. 2007; 6 (3): 40–44. (In Russ.)]
14. Симованьян Э.Н., Харабаджахан Э.А., Денисенко В.Б. Эффективность использования рекомбинантного интерферона-α2b (ВИФЕРОН®) при остром обструктивном бронхите у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2008; 87(1):106–114.
[Simovanyan E.N., Harabadzhahyan E.A., Denisenko V.B. [The effectiveness of recombinant interferon-α2b (viferon) use in acute obstructive bronchitis in children. *Pediatrjia. Zhurnal im. G.N. Speranskogo=Pediatrics. Journal Named G.N. Speransky*. 2008; 87(1):106–114. (In Russ.)]
15. Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б., Григорян А.В., Ким М.А., Бовтало Л.Ф., Белугина Л.В. Эпштейн-Барр вирусная инфекция у детей: совершенствование программы диагностики и лечения. Детские инфекции. 2016; 15(1):15–23.
DOI:10.22627/2072-8107-2016-15-1-15-24
[Simovanyan E.N., Denisenko V.B., Grigoryan A.V., Kim M.A., Bovtalo L.F., Belugina L.V. Epstein-Barr virus infection in children: improving the program of diagnosis and treatment. *Children's infections=Detskije Infektsii*. 2016; 15(1):15–23. (In Russ.) DOI:10.22627/2072-8107-2016-15-1-15-24]

Информация о соавторах:

Денисенко Валентин Борисович, к.м.н., доцент кафедры детских инфекционных болезней, Ростовский государственный медицинский университет; Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29; +7 (863) 232-73-58; detinfrostov@gmail.com
Valentin B. Denisenko, PhD, Associate Professor of the Department of Children Infectious Diseases, Rostov-on-Don State Medical University, Russia, Rostov-on-Don; +7 (863) 232-73-58; detinfrostov@gmail.com

Поражение нервной системы при клещевом боррелиозе (болезни Лайма) у детей Кировской области

Т. В. Егорова^{1,2}, Л. В. Малкова², Н. В. Рябова²

¹ Кировский государственный медицинский университет Минздрава России

² Инфекционная клиническая больница, Киров, Россия

За период с 1993 по 2016 гг. в Кировской инфекционной клинической больнице (КИКБ) было пролечено 1255 детей в возрасте от 9 месяцев до 14 лет с клещевыми инфекциями, из них 1214 детей с верифицированным диагнозом болезни Лайма (БЛ). Поражение нервной системы обнаружено у 98 (8,1%) пациентов в виде серозных менингитов, менингоэнцефалитов, полинейропатий, нейропатий, диссеминированных энцефаломиелитов, дизэнцефального синдрома с нарушением терморегуляции. В 45,9 % случаев была микст-инфекция (клещевой энцефалит и БЛ).

Ключевые слова: дети, нейроборрелиоз, клещевой энцефалит, микст-инфекция, менингит, менингоэнцефалит, полинейропатии, нейропатии, диссеминированный энцефаломиелит, непрямая реакция иммунофлюоресценции (НРИФ), иммуноферментный анализ (ИФА)