

Особенности иммунного ответа и эффективность иммунотерапии при ротавирусной инфекции у детей

С. Г. Горбунов¹, Л. Н. Мазанкова¹, И. Д. Майкова², О. И. Демина¹, Е. П. Коваль¹

¹ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия

²ГБУЗ Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой ДЗМ, Москва, Россия

В статье отражены изменения как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета при ротавирусной инфекции, а также показана корреляция между степенью выраженности иммунологических нарушений и особенностями клинического течения заболевания в детском возрасте. Наиболее значительные изменения цитокинового статуса связаны с повышением интерлейкина-1 β , который является маркером интоксикации. Кроме того, при ротавирусной инфекции у детей снижается уровень индуцированных интерферонов α и γ , что служит обоснованием применения α 2b-интерферона, входящего в состав препарата ВИФЕРОН[®], содержащего также антиоксиданты витамины Е и С. Назначение препарата ВИФЕРОН[®] наряду с базисной терапией, включающей пробиотические штаммы BB12 и LGG, в комплекс лечебных мероприятий у детей с ротавирусной инфекцией позволяет улучшить динамику клинико-иммунологических показателей, а также сократить в 1,5 раза количество случаев ОРВИ в течение 6 месяцев катamnестического наблюдения после острого периода заболевания.

Ключевые слова: ротавирусная инфекция, иммунитет, цитокины, α 2b-интерферон, пробиотики, дети

Features of the Immune Response and Efficacy Immunotherapy for Rotavirus Infection in Children

S. G. Gorbunov¹, L. N. Mazankova¹, I. D. Maykova², O. I. Demina¹, E. P. Koval¹

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

²Children's city clinical hospital named after Z.A. Bashlyayeva of Moscow Department of Healthcare, Moscow, Russia

The article reflects the changes in both cellular and humoral immunity in rotavirus infection, as well as the correlation between the degree of severity of immunological disorders and the peculiarities of the clinical course of the disease in childhood. The most significant changes in cytokine status are associated with an increase in interleukin-1 β , which is a marker of intoxication. In addition, during rotavirus infection in children reduced the level of induced interferon α and γ , that justified the application of α 2b-interferon that is part of the drug VIFERON[®], containing also vitamins E and C. The appointment of drug VIFERON[®], along with basic therapy, including the probiotic strains LGG and BB12 in the complex of therapeutic measures in children with rotavirus infection allows to improve the dynamics of clinical and immunological indicators, as well as to reduce 1.5 times the number of cases of ARI within 6 months of the follow-up observations after the acute period of the disease.

Keywords: rotavirus infection, immunity, cytokines, α 2b-interferon, probiotics, children

Для цитирования: С. Г. Горбунов, Л. Н. Мазанкова, И. Д. Майкова, О. И. Демина, Е. П. Коваль. Особенности иммунного ответа и эффективность иммунотерапии при ротавирусной инфекции у детей. Детские инфекции. 2018; 17(3):38-46. doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-3-38-46

For citation: S.G. Gorbunov, L.N. Mazankova, I.D. Maykova, O.I. Demina, E.P. Koval. Features of the immune response and the efficacy of immunotherapy for Rotavirus infection in children. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2018; 17 (3):38-46. doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-3-38-46

Контактная информация: Горбунов Сергей Георгиевич, д.м.н., профессор кафедры детских инфекционных болезней, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; gsgsg70@mail.ru; ORCID iD: 0000-0001-6335-0487

Sergey Gorbunov, MD, professor of Department children's infectious diseases, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow; gsgsg70@mail.ru

Ротавирусная инфекция является наиболее частой причиной диареи в детском возрасте. По оценкам экспертов ВОЗ, практически каждый ребенок в течение первых трех-пяти лет жизни переносит ротавирусную инфекцию, независимо от расы и социально-экономического статуса [1]. Актуальность данной проблемы определяется не только чрезвычайно широкой распространенностью ротавируса в популяции, но также довольно тяжелым течением заболевания с развитием эксикоза различной степени, нарушений ферментации углеводов, дисбиоза кишечника, высоким риском осложнений (гиповолемический шок, поражение ЦНС и пр.), а также возможностью внутрибольничного инфицирования, что приводит к ухудшению состояния больного и увеличению сроков его госпитализации.

В проведенном нами ранее исследовании ротавирусная инфекция протекала в легкой форме у 9 больных (6,2%), в среднетяжелой — у 119 пациентов

(82,1%) и в тяжелой форме — у 17 детей (11,7%). Длительность лихорадки оказалась достоверно менее продолжительной при легких формах заболевания по сравнению со среднетяжелыми и тяжелыми — $1,22 \pm 0,83$, $2,32 \pm 1,18$ и $3,17 \pm 1,07$ суток соответственно ($p < 0,05$ по t -критерию Стьюдента). Рвота также была менее продолжительной у больных с легкими формами относительно пациентов с тяжелыми формами острой кишечной инфекции (ОКИ) — $1,22 \pm 0,66$ против $2,05 \pm 0,96$ суток ($p < 0,05$). Диарея длилась достоверно меньше при легких формах заболевания по сравнению со среднетяжелыми и тяжелыми формами — $2,0 \pm 1,0$, $3,68 \pm 1,62$ и $4,64 \pm 1,27$ суток соответственно ($p < 0,01$). Метеоризм наблюдался при осмотическом типе диареи у 85,3% детей, тогда как при отсутствию диарейного синдрома метеоризм встречался лишь у 27,7% больных.

Токсикоз с эксикозом различной степени развивался у 79,8% детей с осмотической диареей и только у 54,6% пациентов без диареи. В зависимости от топики поражения ЖКТ токсикоз с эксикозом чаще (в 75–80% случаев) отмечался при гастроэнтеритах, тогда как при гастритах обезвоживание наблюдалось реже (у 55% больных). В целом длительность ОКИ при легких формах составила в среднем $3,55 \pm 0,72$ суток, что достоверно короче относительно среднетяжелых и тяжелых форм — $5,18 \pm 1,3$ и $6,23 \pm 1,09$ суток соответственно ($p < 0,001$). Достоверно наименее продолжительным оказалось течение гастрита ($3,8 \pm 0,6$ суток) по сравнению с гастроэнтеритом ($5,2 \pm 1,3$ суток, $p < 0,05$) [2].

Основные патогенетические механизмы развития осмотической диареи при ротавирусной инфекции в настоящее время хорошо известны: прямое цитопатическое действие ротавируса на энтероциты, влияние энтеротоксина, вторичная дисахаридазная (главным образом лактазная) недостаточность и нарушение функций индигенной микрофлоры ЖКТ, в первую очередь касающихся синтеза короткоцепочечных летучих жирных кислот [3]. Однако недостаточно изученным остается вопрос, связанный с действием ротавируса на иммунную систему, что может иметь значение для последующего формирования внекишечных проявлений заболевания, хронизации инфекции, ее рецидивов, а также являться триггером возникновения аутоиммунного поражения ЖКТ. В свою очередь определение особенностей иммуногенеза ротавирусной инфекции позволит теоретически обосновать возможность назначения иммунопрепаратов для лечения детей с этим заболеванием.

Все острые кишечные инфекции, независимо от этиологии, как правило, протекают на фоне местной иммуносупрессии и дефицита sIgA, который связывается с патогенными и условно-патогенными микроорганизмами как вирусного, так и бактериального происхождения и препятствует их адгезии на эпителиоцитах кишечника [4].

Особенности функционирования иммунной системы в детском возрасте не позволяют в должной мере защитить слизистую оболочку ЖКТ и организм ребенка в целом от воздействия патогенных микроорганизмов. Доказано, что на протяжении нескольких лет после рождения иммунитет остается несовершенным: у детей количество плазмочитов, синтезирующих sIgA, приближается к аналогичному показателю у взрослых только ко 2-му году жизни, а содержание мукозального IgA — лишь к возрасту 6–8 лет.

Значительную роль в элиминации ротавируса и защите организма от повторного инфицирования играет В-клеточный иммунитет. Для изучения роли первичных плазмацитоидных дендритных клеток в иницировании реакций В-клеток были использованы модели ротавирусной инфекции *in vitro* и *in vivo* у человека и мышей. Было показано, что для опосредованной ротавирусом активации В-клеток *in vitro* и опосредованной α/β -интерфероном активации В-клеток *in vivo* у мышей с рота-

вирусной инфекцией необходимо присутствие плазмацитоидных дендритных клеток. Количество специфических антител к ротавирусу как в сыворотке крови, так и в слизистой оболочке кишечника мышей было недостаточным для защиты от ротавирусной инфекции в отсутствии плазмацитоидных дендритных клеток и α/β -интерферонов. Человеческих плазмацитоидных дендритных клеток было необходимое и достаточное количество для активации В-клеток, индуцированных ротавирусом. Таким образом, мукозальные плазмацитоидные дендритные клетки способны критически влиять на течение ротавирусной инфекции через распознавание ротавируса и последующую продукцию α/β -интерферонов, имеющих сильные адъювантные свойства для гуморальной защиты от ротавирусной инфекции [5].

В другом исследовании показано, что в защите энтероцитов мышей-сосунков от ротавируса важную роль играют интерфероны I типа (α/β) и III типа (γ), обеспечивая адаптивный иммунный ответ в клетках ЖКТ, при этом у половозрелых мышей чувствительность энтероцитов к интерферонам I типа (α/β) была ниже, чем к интерферонам III типа (γ) [6].

Ротавирус стремится ускользнуть от воздействия направленных на него факторов врожденного иммунного ответа организма. Одним из таких защитных механизмов является синтез ротавирусом антагониста интерферонов — NSP1-протеина, который воздействует на клеточные белки, необходимые для продукции интерферонов, путем разрушения протеасом [7, 8].

Помимо гуморального звена, важную роль в защите от ротавирусной инфекции играет и клеточный иммунитет. В эксперименте на мышах, проведенных китайскими учеными, установлено, что незрелые НК-клетки обладают низкой цитотоксичностью к холангиоцитам, инфицированным ротавирусом, что вызывает персистенцию последнего в желчных путях мышей. По мере старения мышей НК-клетки созревали, их цитотоксичность по отношению к инфицированным ротавирусом клеткам увеличивалась, что в итоге приводило к атрезии желчных путей [9].

В исследовании на свиньях, инфицированных вирулентным штаммом ротавируса человека, показано, что это приводит к более выраженной продукции γ -интерферона Т-клетками, находящимися преимущественно в подвздошной кишке, по сравнению с заражением их вакцинным штаммом ротавируса [10]. В аналогичном эксперименте изучались различные цитокины у свиней, инфицированных вирулентным и аттенуированным штаммами ротавируса. Оказалось, что уровни фактора некроза опухоли (ФНО) достигали максимума раньше и оставались повышенными в сыворотке крови животных, инфицированных вирулентным штаммом ротавируса, но достигали своего пика позже в группе свиней, которым вводили аттенуированный штамм. Интерлейкин-6 (провоспалительный цитокин) в сыворотке крови был достоверно выше через сутки после инокуляции вирулентного ротавируса и на 3-й день у животных обеих групп. Интерлейкин-12 был значительно повышен в сыворотке крови всех инфицированных свиней, что ука-

зывает на его важную роль в индукции иммунного ответа на ротавирус. Более высокий уровень γ -интерферона и более длительное сохранение его в крови наблюдалось у животных, инфицированных вирулентным штаммом ротавируса, что коррелировало с развитием у них диареи и виремии. Количество клеток, секретирующих γ -интерферон и интерлейкин-4 в подвздошной кишке, было значительно большим также в этой группе. Достоверно более высокий уровень интерлейкина-10 в сыворотке крови наблюдался до инокуляции вирулентного штамма ротавируса по сравнению с животными, инфицированными аттенуированным штаммом. Однако количество клеток, продуцирующих интерлейкин-10 в подвздошной кишке и селезенке после попадания ротавируса в организм оказалось существенно большим и в более поздние сроки в группе свиней, получивших аттенуированный штамм, что свидетельствует о задержке иницирования у них реакций Th_2 -клеток. Значительно более высокий процент животных, инфицированных вирулентным штаммом ротавируса, имели в сыворотке крови γ -интерферон и интерлейкин-10 по сравнению с теми, кому вводился аттенуированный штамм. Эти данные указывают на сбалансированный Th_1/Th_2 ответ при ротавирусной инфекции с более высоким уровнем цитокинов на ранних стадиях инфицирования вирулентным штаммом [11].

Корреляционные взаимосвязи между клиническими проявлениями, цитокиновым профилем, виремией и антигенемией были изучены в Китае у 68 детей, госпитализированных с ротавирусной инфекцией. В результате проведенных исследований установлено, что виремия и антигенемия обнаружены, соответственно, у 45,6 и 5,9% детей. Возраст пациентов, у которых была подтверждена антигенемия, оказался значительно больше, чем в группе пациентов без антигенемии — 43,5 месяцев против 27,3 месяца. В группе детей с антигенемией продолжительность госпитализации была существенно меньше относительно тех детей, у которых антигенемии не наблюдалось (4,8 против 5,8 суток). Достоверно более высокий уровень ФНО- β обнаружен у пациентов с антигенемией по сравнению с пациентами без антигенемии — 236,7 против 29,2 пг/мл. Тяжесть заболевания и частота внекишечных проявлений ротавирусной инфекции между этими двумя группами не различались. Виремия ассоциировалась с более высокой лихорадкой у детей с ротавирусной инфекцией [12].

Созревание иммунной системы новорожденного происходит под влиянием контактов с пищевыми и бактериальными антигенами, в том числе с антигенами нормальной индигенной микрофлоры ЖКТ, обладающими иммуномодулирующим действием [13]. Между состоянием иммунитета и микробным пейзажем существует тесная взаимосвязь, что подтверждается участием бифидобактерий и лактобацилл в синтезе таких факторов иммунной защиты, как лизоцим, пропердин, комплемент, sIgA, активации фагоцитоза, системы цитокинов и интерферонов [14]. Установлено, что при дисбактериозе I—II степени происходит активация местного имму-

нитета (повышается уровень sIgA и лизоцима в копрофильтратах), тогда как при дисбиозе III степени эти иммунные механизмы истощаются, а также снижается концентрация общих IgA и IgG в сыворотке крови, угнетается фагоцитарная активность лейкоцитов.

Взаимодействие микробиоты и иммунной системы было изучено китайскими специалистами в эксперименте на поросятах, которым с 12 часов после рождения ежедневно в течение 3-х дней давали человеческую суспензию фекалий новорожденных с целью создания модели микробиоты человека. Затем поросят вакцинировали против ротавирусной инфекции. Было показано, что вакцинация защищала животных от развития этого заболевания. При этом трансплантированная микробиота человека способствовала развитию неонатальной иммунной системы поросят, о чем свидетельствует значительное увеличение интерферонпродуцирующих Т-клеток и сокращение количества регуляторных Т-клеток и продукции цитокинов у привитых против ротавирусной инфекции животных. Введение 14 доз по 10^9 КОЕ LGG по сравнению с 9 дозами по 10^6 КОЕ данного штамма лактобацилл более эффективно увеличивало его количество в кишечном содержимом поросят и значительно усиливало специфический Т-клеточный иммунный ответ с последующей выработкой интерферонов на вакцинацию против ротавирусной инфекции. При этом ни одна из используемых доз LGG значимо не влияла на титры специфических IgA и IgG к ротавирусу в сыворотке крови поросят и титры IgA к ротавирусу в их кишечном содержимом. Таким образом, показано, что пробиотики дозозависимо регулируют как Т-клеточный, так и В-клеточный иммунный ответ на ротавирусную вакцину [15].

В другом эксперименте на гнотобиотических свиньях 3-кратно привитых против ротавирусной инфекции установлено, что у животных с нормальной микрофлорой ЖКТ Т-клеточный иммунный ответ на вакцинацию более сильный по сравнению с животными, у которых имелся дисбиоз. Это выражалось в достоверно более высоком содержании у них в подвздошной кишке, селезенке и крови Т-клеток, продуцирующих специфический γ -интерферон к ротавирусу [16].

Преимущества пробиотиков, содержащих бифидобактерии и лактобациллы, перед другими препаратами заключаются в уникальном сочетании физиологичности и комплексности терапевтического действия, возможности комбинации с другими лекарственными средствами (в том числе антибиотиками) при практически полном отсутствии противопоказаний и побочных эффектов [17, 18]. Как показано отечественными, европейскими и американскими авторами колонизация бифидо- и лактофлорой ЖКТ ребенка с момента рождения и поддержание экологического равновесия между макро- и микроорганизмами в дальнейшем являются залогом нормального функционирования иммунной системы [18–20]. Эти пробиотические бактерии оказывают не просто иммуностимулирующее, а иммуномодулирующее действие, по-разному влияя на здоровых и больных людей [21, 22].

Несмотря на всю сложность взаимодействия между микрофлорой и организмом хозяина (ведь состав бифидобактерий и лактобацилл у каждого человека практически уникален) [23], установлено, что у больных с воспалительными процессами различной локализации пробиотики, содержащие эти микроорганизмы, модулируют иммунный ответ [24].

Бифидобактерии и лактобациллы оказывают влияние как на клеточное, так и на гуморальное звено иммунитета. Например, замечено, что прием бифидумбактерина восстанавливает ранее сниженное содержание Т-хелперов, Т-супрессоров и их субпопуляций (CD₂, CD₄, CD₈, CD₁₉), а также соотношение T_H/T_S, но не влияет на исходно нормальное количество иммунокомпетентных клеток [21]. Лактобациллы способны значительно усиливать цитотоксическую активность NK-клеток [25]. *Bifidobacterium bifidum* активирует фагоцитоз, причем это действие сохраняется даже спустя 6 недель после окончания его введения [26, 27].

Данные микроорганизмы являются адьювантами гуморального иммунного ответа, поскольку они способствуют нарастанию общего количества сывороточного Ig и специфического IgA к бактериальным возбудителям [28]. Кроме того, лактобациллы способствуют интенсивной продукции интерферонов, в особенности α-интерферона, которая начинается со 2 суток от момента введения пробиотика и продолжается на протяжении 2–4 недель и более [25, 29].

Различные виды лактобацилл, в том числе *Lactobacillus plantarum*, увеличивают синтез моноцитами периферической крови таких цитокинов, как TNF-α, интерлейкин-6, интерлейкин-10 и интерлейкин-12, причем по своей активности они превосходят липополисахариды, являющиеся основной частью бактериальных эндотоксинов, что свидетельствует о стимуляции ими неспецифического клеточного иммунитета [30, 31].

Пероральный способ введения пробиотиков и колонизация бифидобактериями и лактобациллами преимущественно толстого кишечника не ограничивает их влияние на иммунитет лишь иммунокомпетентными клетками ЖКТ [27]. Установлено, что бифидобактерии и различные виды лактобацилл, включая *L. plantarum*, взаимодействуя с М-клетками пейеровых бляшек и эпителиальными клетками в кишечнике, способны индуцировать специфический иммунный ответ на различные антигены; при этом повышалось содержание В-лимфоцитов и титров продуцируемых ими антител класса IgA в слизистой оболочке дыхательных путей [32, 33].

Таким образом, механизм иммуномодулирующего действия бифидо- и лактофлоры, как считает большинство авторов, обусловлен усилением активности клеток моноцитарно-макрофагального ряда, NK-клеток, процессов фагоцитоза, увеличением продукции сывороточных Ig и γ-интерферонов, стимуляции Т-лимфоцитов. Установлено, что клеточная стенка этих бактерий содержит мурамилдипептид, который активирует лимфопрлиферативный ответ на Т- и В-клеточные митогены, стимулирует генерацию цитотоксических Т-лимфоцитов и

продукцию Ig. Мурамилдипептид усиливает цитотоксичность естественных киллеров и макрофагов, стимулирует синтез интерлейкина-1, интерлейкина-6, TNF-α и прочих цитокинов [34].

Для коррекции указанных особенностей иммунной системы у детей раннего возраста и негативного воздействия на иммунитет ротавирусов наряду с пробиотиками представляется целесообразным использование препаратов интерферона, которые оказывают иммуномодулирующее и противовирусное действие, положительно влияют на динамику клинических проявлений заболевания [35, 36]. Одним из широко применяемых препаратов данной группы в настоящее время является ВИФЕРОН® — человеческий рекомбинантный α2b-интерферон в виде ректальных суппозиториях, содержащий также высокоактивные антиоксиданты (витамины Е и С).

Цель: изучить иммунологические нарушения при ротавирусной инфекции у детей и оценить эффективность применения препарата интерферона.

Материалы и методы исследования

Нами было проведено обследование 145 детей в возрасте от 5 месяцев до 14 лет с ОКИ, протекающими по типу водянистой диареи. Из них детей 1-го года жизни было 10,3%, в возрасте 1–3 лет — 29%, старше 3-х лет — 60,7%; мальчиков — 74 (51%), девочек — 71 (49%). Пациенты были госпитализированы в 1–2-е сутки от начала заболевания, в анамнезе у них отсутствовали пищевая аллергия, лактазная недостаточность, а также факт приема непосредственно перед настоящим эпизодом ОКИ пробиотиков и иммуномодуляторов.

Все пациенты получали стандартное лечение оральными регидратационными растворами, энтеросорбентами, ферментными препаратами в возрастных дозах, при необходимости проводилась инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами, назначались жаропонижающие средства. Дополнительно к базисному лечению 33 ребенка (1 группа) получали пробиотик, содержащий штаммы BB12 и LGG в возрастных дозах в течение 5 дней; 34 детям (2 группа) вводили ректально ВИФЕРОН®, содержащий человеческий рекомбинантный α2b-интерферон и высокоактивные антиоксиданты (витамины Е и С), по 1 суппозиторию дважды в сутки курсом 5 дней (в возрасте до 7 лет по 150 000 МЕ, старше 7 лет — по 500 000 МЕ); 35 пациентов (3 группа) получали комбинированное лечение указанными пробиотическими штаммами и человеческим рекомбинантным α2b-интерфероном; 43 ребенка составили контрольную (4-ю) группу, которым назначалась только базисная терапия. Группы формировались методом случайной выборки и оказались сопоставимы по возрасту, степени тяжести заболевания, типу диареи и топике поражения ЖКТ.

Результаты и их обсуждение

Этиологию ОКИ удалось установить у 81,4% больных, в том числе у 53,8% причиной заболевания оказался ротавирус, у 9,7% — норовирус, у 3,4% —

Таблица 1. Динамика уровня сывороточных иммуноглобулинов и показателей фагоцитоза у детей с ОКИ
Table 1. Dynamics of serum immunoglobulin levels and phagocytosis in children with acute intestinal infections

Immunological indicator	1–2 day of illness, n = 17	5–6 day of illness, n = 17
IgA, г/л	0,71 ± 0,44	1,09 ± 0,63 *
IgM, г/л	1,3 ± 0,74	1,54 ± 0,66
IgG, г/л	8,55 ± 2,99	9,99 ± 4,24
Phagocytic index, %	40,0	49,5
Phagocytic number, microbial bodies	3,0	3,1

* — $p < 0.05$ by t-test of Student

астровирус, в 9,7% случаев зарегистрирована микст-вирусная инфекция и у 4,8% был сальмонеллез. Диарея осмотического типа встречалась у 109 пациентов (75,2%), секреторного — у 13 детей (8,9%), инвазивного — у 12 больных (8,3%), у 11 детей (7,6%) заболевание протекало без диареи. По топике поражения ЖКТ чаще всего регистрировался гастроэнтерит — 76,6%.

Результаты проведенных иммунологических исследований показали, что в острый период ОКИ независимо от типа диареи в сыворотке крови у 70,6% больных снижался уровень IgA в среднем до $0,71 \pm 0,45$ г/л при норме $0,93 \pm 0,3$ г/л и у 94,1% пациентов повышался уровень IgM в среднем до $1,3 \pm 0,74$ г/л при норме $0,56 \pm 0,2$ г/л, тогда как содержание IgG у 94,1% детей оставалось в пределах нормальных значений и составило в среднем $8,55 \pm 2,99$ г/л. Указанные изменения свидетельствуют об активации гуморального звена иммунитета в острый период заболевания в ответ на антигенную стимуляцию. В период ранней реконвалесценции у всех пациентов наблюдалось спонтанное повышение в сыворотке крови концентрации IgA в среднем до $1,09 \pm 0,63$ г/л при сохранении высокой концентрации IgM и нормальной концентрации IgG (табл. 1). Эти изменения коррелировали со снижением уровня sIgA в копрофильтатах с 0,58 до 0,42 мг/мл, что отражает процесс купирования местной воспалительной реакции в

кишечнике на фоне формирования гуморального иммунного ответа.

У 77,8% детей выявлено снижение фагоцитарного индекса в среднем до 40% при норме 50–70% и у 100% больных — снижение фагоцитарного числа до 3 микробных тел при норме 4–7. При ротавирусной инфекции дефицит фагоцитоза коррелирует со слабой системной продукцией интерферонов α и γ , что обусловлено, вероятно, иммуносупрессивным действием ротавируса в острый период заболевания [2]. В динамике у 72,8% пациентов фагоцитарный индекс в среднем достигал нижних значений нормы (49,5%), тогда как фагоцитарное число сохранялось на низком уровне — 3,1 (табл. 1). Подобные изменения свидетельствуют о дефиците клеточного звена иммунитета.

При исследовании цитокинового статуса анализировалась продукция провоспалительных интерлейкинов-1 β , 6, 8, фактора некроза опухоли α , являющихся медиаторами клеточного звена иммунитета, а также интерферонов α и γ — спонтанных и индуцированных. Показано, что в острый период ротавирусной инфекции отмечалось повышение содержания в сыворотке крови интерлейкина-1 β и интерлейкина-6, соответственно до 272,18 и 86,9 пкг/мл, тогда как содержание интерлейкина-8 и фактора некроза опухоли α не превышало ординарных значений — 27,7 и 32,0 пкг/мл соответственно (норма для всех показателей до 50 пкг/мл). В период ранней реконвалесценции наблюдалось отсутствие существенной динамики в уровне фактора некроза опухоли α , интерлейкинов-6, 8, тогда как уровень интерлейкина-1 β достоверно возрастал по сравнению с острым периодом заболевания и достигал 357,85 пкг/мл (табл. 2), что отражает степень местной воспалительной реакции в ЖКТ и активацию антителообразования.

В 1–2-е сутки заболевания количество сывороточных интерферонов α и γ сохранялось в пределах нормы (соответственно, 19,05 и 12,0 пкг/мл при норме до 50 пкг/мл), тогда как индуцированная продукция интерферонов α и γ оказалась снижена, соответственно до 63,45 и 508,2 пкг/мл (нормы 100–500 и 1000–5000 пкг/мл), что свидетельствовало о недостаточности противовирусного иммунитета в ответ на нагрузку антигенами ротавируса [2]. При динамическом исследовании существенных изменений количества данных цитокинов не произошло: уровень сывороточных интер-

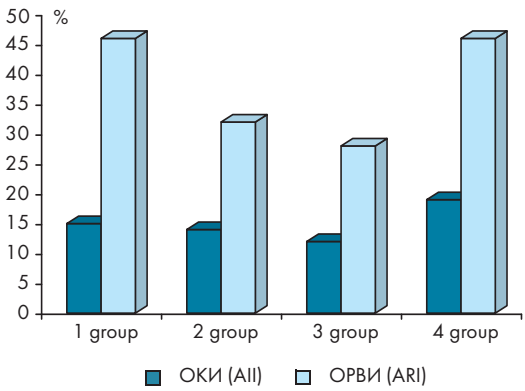


Рисунок 1. Заболеваемость ОКИ и ОРВИ детей, перенесших ротавирусную инфекцию, при катамнестическом наблюдении в зависимости от проводимого в острый период лечения
Figure 1. Incidence of acute intestinal infections (AII) and acute respiratory viral infections (ARI) in children who underwent rotavirus infection in case of follow-up, depending on the acute treatment

Таблица 2. Динамика показателей цитокинового статуса у детей с ротавирусной инфекцией
Table 2. The dynamics of cytokine status in children with rotavirus infection

Immunological indicator	1—2 day of illness, n = 43	5—6 day of illness, n = 43
Interleukin-1β, pg / ml	272,18	357,85*
Interleukin-6, pg / ml	86,9	87,27
Interleukin-8, pg / ml	27,7	18,7

* — $p < 0.05$ by the Wilcoxon test

феронов α и γ не превышал нормальных значений, а индуцированная продукция интерферонов α и γ оставалась сниженной у 75,2 и 80,4% детей соответственно. Такое сохранение в период ранней реконвалесценции дефицита индуцированной продукции интерферонов α и γ говорит о снижении возможностей интерфероногенеза и длительности иммуносупрессии.

Поскольку наиболее выраженные нарушения из всех изучаемых иммунологических показателей отмечались со стороны интерлейкина-1 β , нами была проанализирована клиническая картина ротавирусной инфекции у детей в зависимости от уровня этого цитокина (табл. 3). Достоверно чаще у больных с высоким уровнем интерлейкина-1 β наблюдалась рвота 6—10 раз/сутки и токсикоз с эксикозом II степени, соответственно 30 против 11,6% и 30 против 9,3% ($p < 0,05$ по критерию Фи-

шера), что позволяет рассматривать данный цитокин в качестве маркера синдрома интоксикации в острый период ротавирусной инфекции. В подтверждение этого факта свидетельствует то обстоятельство, что высокий уровень интерлейкина-1 β выявлен у пациентов всех возрастных групп и при любом течении заболевания, однако, степень его повышения оказалась при этом разной. Так у детей в возрасте старше 7-ми лет диапазон количества интерлейкина-1 β в сыворотке крови был значительно шире, чем у детей младшего возраста, и колебался в пределах 123—2073 пкг/мл. При легком течении ротавирусной инфекции уровень данного цитокина повышался в 2—4 раза выше нормы (в среднем 201,56 пкг/мл), при среднетяжелом течении — в 4—6 раз (в среднем 304,27 пкг/мл) и при тяжелом течении — в 6—8 раз (в среднем 406,97 пкг/мл).

Таблица 3. Особенности клинического течения ОКИ у детей в зависимости от уровня интерлейкина-1β в сыворотке крови
Table 3. Clinical course of acute intestinal infections in children, depending on the level of interleukin-1β in the blood serum

Clinical symptoms	Interleukin-1β		
	normal n = 43	increased 2 times n = 42	increased 4 times n = 60
Fever, %			
— 37—38°C	65,1	47,6	53,3
— 38—39°C	18,6	35,7	36,7
— 39—40°C	2,3	7,1	10,0
Vomiting, %			
— 1—5 times a day	76,7	61,9	63,3
— 6—10 times a day	11,6	30,9	30,0*
— 10—15 times a day	—	2,4	3,3
Diarrhea %			
— 1—5 times a day	72,0	71,4	63,3
— 6—10 times a day	18,6	21,4	26,6
— 10—15 times a day	—	—	3,3
Clinical course, %			
— easy	9,3	7,1	3,3
— moderate	81,4	81,0	83,4
— heavy	9,3	11,9	13,3
Exsiccosis, %			
— I degree	40,4	54,7	68,4
— II degree	9,3	21,4	30,0*
— III degree	—	—	1,6
Type of diarrhea, %			
— osmotic	67,4	78,5	78,3
— secretory	9,3	9,5	8,3
— invasive	13,9	7,1	5,0

* — $p < 0.05$ by Fisher's test to a group with a normal level of interleukin-1β

Выявленные отклонения в цитокиновом статусе у детей с ротавирусной инфекцией послужили обоснованием для включения иммунотерапии в комплекс лечебных мероприятий при данной нозологии. У детей в 1-й группе, получавших пробиотические штаммы BB12 и LGG, достоверных различий в выраженности и длительности различных симптомов заболевания не наблюдалось, однако было отмечено положительное влияние этих пробиотиков на показатели иммунитета: достоверно повышался фагоцитарный индекс, фагоцитарное число и уровень сывороточного IgA ($p < 0,05$ по t -критерию Стьюдента). Уровень IgM в сыворотке крови хотя и оставался повышенным, но был достоверно ниже аналогичного показателя в контроле.

У пациентов во 2-й группе, находившихся на базисной терапии в сочетании с человеческим рекомбинантным $\alpha 2b$ -интерфероном, достоверно быстрее купировались симптомы интоксикации по сравнению с 4-й (контрольной) группой ($p < 0,05$ по t -критерию Стьюдента). При этом в 2 раза нарастало содержание интерферонов α и γ , соответственно у 37,5 и 46,1% больных, что превосходило показатели контрольной группы, но эти различия не были достоверны, что объясняется низкой интерферогенной активностью ротавируса в острый период заболевания [2].

У детей в 3-й группе, получавших наряду с базисным лечением пробиотические штаммы BB12 и LGG и человеческий рекомбинантный $\alpha 2b$ -интерферон, как и во 2-й группе, зарегистрировано достоверное сокращение симптомов интоксикации относительно контроля, а также отмечена положительная динамика иммунологических показателей: снижение уровня провоспалительного цитокина — интерлейкина-6 — и повышение содержания интерферона γ , индуцированного до нормы, у 66,7% пациентов по сравнению с 4-й группой ($p < 0,001$ по t -критерию Стьюдента).

Длительность заболевания во всех группах составила в среднем 5 суток, таким образом, существенного влияния ни один из изучаемых способов лечения на продолжительность ротавирусной инфекции у детей не оказывал. Однако, несмотря на клиническое выздоровление к этому сроку, полной нормализации показателей клеточно-опосредованного противовирусного иммунитета и интерферогенеза не происходит. Катамнестическое наблюдение в течение 6 месяцев 74 пациентов, перенесших ротавирусную инфекцию, показало, что дети, получавшие в острый период человеческий рекомбинантный $\alpha 2b$ -интерферон и его комбинацию с BB12 и LGG, в отличие от пациентов, находившихся лишь на базисной терапии или лечившихся по стандарту в сочетании с пробиотиком, в 1,5 раза реже болели ОРВИ (рис. 1). При этом заболевание у них протекало в легкой и среднетяжелой формах у 53,2 и 46,8% детей соответственно.

Заключение

Таким образом, острый период ОКИ независимо от типа диареи характеризуется активацией гумо-

рального звена иммунитета в ответ на антигенную стимуляцию, что выражается в снижении уровня сывороточного IgA и повышении IgM, а также дефицитом клеточного звена иммунитета, проявляющимся снижением показателей фагоцитоза. В период ранней реконвалесценции ОКИ при повышении в сыворотке крови концентрации IgA и сохранении высокой концентрации IgM снижается уровень sIgA, что свидетельствует о купировании местной воспалительной реакции в кишечнике на фоне формирования гуморального иммунного ответа. Из всех провоспалительных цитокинов как в острый период заболевания, так и период ранней реконвалесценции наиболее выраженное повышение содержания отмечается для интерлейкина-1 β , что может рассматриваться как маркер синдрома интоксикации в острый период ротавирусной инфекции. Иммуносупрессивное действие ротавируса подтверждается снижением индуцированной продукции интерферонов α и γ на протяжении всего течения инфекции, что служит обоснованием включения иммунотерапии в комплекс терапевтических мероприятий у больных ротавирусной инфекцией.

Применение у пациентов с ротавирусной инфекцией, наряду с базисным лечением, препарата ВИФЕРОН®, содержащего $\alpha 2b$ -интерферон и высокоактивные антиоксиданты (витамины Е и С), и комбинации препарата ВИФЕРОН® с пробиотическими штаммами BB12 и LGG способствует положительной клинико-иммунологической динамике в острый период заболевания, а также в 1,5 раза снижает частоту ОРВИ у детей при катамнестическом наблюдении в течение 6 месяцев.

Литература/References:

1. Implementing the new recommendations on the clinical management of diarrhoea: guidelines for policy makers and programme managers. WHO, 2006; 36.
2. Мазанкова Л.Н., Чеботарева Т.А., Майкова И.Д., Горбунов С.Г. Цитокиновый статус и эффективность цитокинотерапии при ротавирусной инфекции у детей. *Фарматека*. 2015; 4: 73–77. [Mazankova L.N., Chebotareva T.A., Maykova I.D., Gorbunov S.G. Cytokine status and effectiveness of cytokinotherapy in rotavirus infection in children. *Pharmateca*. 2015; 4: 73–77. (In Russ)]
3. Мазанкова Л.Н., Горбунов С.Г. Диагностика и лечение ротавирусной инфекции у детей раннего возраста. *Фарматека*. 2017; 4: 24–28. [Mazankova L.N., Gorbunov S.G. Diagnosis and treatment of rotavirus infection in young children. *Pharmateca*. 2017; 4: 24–28. (In Russ)]
4. Тихомирова О.В., Сергеева Н.В., Сироткин А.К. Вирусные диареи у детей: особенности клинического течения и тактика терапии. *Детские инфекции*. 2003; 3: 7–11. [Tikhomirova O.V., Sergeyeva N.V., Sirotkin A.K. Viral diarrhea in children: features of the clinical course and tactics of therapy. *Detskije Infeksii = Children's Infections*. 2003; 3: 7–11. (In Russ)]
5. Deal E.M., Lahl K., Narvaez C.F., Butcher E.C., Greenberg H.B. Plasmacytoid dendritic cells promote rotavirus-induced human and murine B cell responses. *J. Clin. Investigation*. 2013; 123: 2464–2474.
6. Lin J.-D., Feng N., Sen A., Balan M., Tseng H.-C., McElrath C., Smirnov S.V., Peng J., Yasukawa L.L., Durbin R.K., Durbin J.E., Greenberg H.B., Kotenko S.V. Distinct roles of type I and type III intestinal immunity to homologous and heterologous rotavirus infections. *PLOS Pathogens*. 2016; 12(4): 1–29.

7. Lutz L.M., Pace C.R., Arnold M.M. Rotavirus NSP1 associates with components of the cullin ring ligase family of E3 ubiquitin ligases. *J. Virology*. 2016; 90(13): 6036–6048.
8. Davis K.A., Morelli M., Pattona J.T. Rotavirus NSP1 requires casein kinase II-mediated phosphorylation for hijacking of cullin-ring ligases. *mBio*. 2017; 8, Issue 4: 01213–01217.
9. Qiu Y., Yang J., Wang W., Zhao W., Peng F., Xiang Y., Chen G., Chen T., Chai C., Zheng S., Watkins D.J., Feng J. HMGB1-promoted and TLR2/4-dependent NK cell maturation and activation take part in rotavirus-induced murine biliary atresia. *PLOS Pathogens*. 2014; 10, Issue 3: 1–15.
10. Yuan L., Wen K., Azevedo M.S.P., Gonzalez A.M., Zhang W., Saif I.J. Virus-specific intestinal IFN- producing T-cell responses induced by human rotavirus infection and vaccines are correlated with protection against rotavirus diarrhea in gnotobiotic pigs. *Vaccine*. 2008; 26(26): 3322–3331.
11. Azevedo M.S.P., Yuan L., Pouly S., Gonzalez A.M., Jeong K.I., Nguyen T.V., Saif I.J. Cytokine responses in gnotobiotic pigs after infection with virulent or attenuated human rotavirus. *J. Virology*. 2006; 80(1): 372–382.
12. Yu T.H., Tsai C.N., Lai M.W., Chen C.C., Chao H.C., Lin C.W., Chiu C.H., Chen S.Y. Antigenemia and cytokine expression in rotavirus gastroenteritis in children. *J. Microbiology, Immunology and Infection*. 2012; 45: 265–270.
13. Кафарская Л.И., Ефимов Б.А., Постникова Е.А., Донских Е.Е. Особенности становления микрофлоры у детей раннего возраста. *Детские инфекции*. 2006; 1: 6–12. [Kafarskaya L.I., Yefimov B.A., Postnikova E.A., Donskikh E.E. Features of formation of microflora in young children. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2006; 1: 6–12. (In Russ)]
14. Мазанкова Л.Н., Новокшенов А.А., Майкова И.Д. Микробиоценоз кишечника и иммунитет. *Детские инфекции*. 2007; 1: 9–12. [Mazankova L.N., Novokshonov A.A., Maykova I.D. The intestinal microbiota and the immune system. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2007; 1: 9–12. (In Russ)]
15. Wen K., Tin C., Wang H., Yang X., Li G., Giri-Rachman E., Kocher J., Bui T., Clark-Deener S., Yuan L. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG enhanced Th₁ cellular immunity but did not affect antibody responses in a human gut microbiota transplanted neonatal gnotobiotic pig model. *PLOS one*. 2014; 9, Issue 4: 1–10.
16. Twitchell E.L., Tin C., Wen K., Zhang H., Becker-Dreps S., Azcarate-Peril M.A., Vilchez S., Li G., Ramesh A., Weiss M., Lei S., Bui T., Yang X., Schultz-Cherry S., Yuan L. Modeling human enteric dysbiosis and rotavirus immunity in gnotobiotic pigs. *Gut Pathogens*. 2016; 8(51): 1–18.
17. Волкова Р.С., Комарова О.Н. Эффективность применения бифидумбактерина форте. *Med. Market*. 2000; 1: 13–14. [Volkova R.S., Komarova O.N. Efficiency of application of Bifidum-bacterin Forte. *Med. Market*. 2000; 1: 13–14. (In Russ)]
18. Костюк О.П., Чернышова Л.И., Волоха А.П. Физиологические и терапевтические свойства лактобактерий. *Педиатрия*. 1998; 1: 71–76. [Kostyuk O.P., Chernysheva L.I., Volokha A.P. Physiological and therapeutic properties of lactobacillus. *Pediatrics*. 1998; 1: 71–76. (In Russ)]
19. Collins M.D., Gibson G.R. Probiotics, prebiotics and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut. *Amer. J. Clin. Nutr.* 1999; 5: 1052S–1057S.
20. Gronlujul M.M., Arvilommi H., Kero P. et al. Importance of intestinal colonization in the maturation of humoral immunity in early infancy: a prospective follow up study of healthy infants aged 0–6 month. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal*. Ed. 2000; 3: 186–192.
21. Лопатина Т.К., Бляхер М.С., Николаенко В.Н. Иммуномодулирующее действие препаратов-эубиотиков. *Вестник РАМН*. 1997; 3: 30–34. [Lopatina T.K., Blyakher M.S., Nikolayenko V.N. Immunomodulatory drugs-eubiotics. *Bulletin of RAMS=Vestnik RAMN*. 1997; 3: 30–34. (In Russ)]
22. Peltó L., Isolauri E., Lilius E.M. et al. Probiotic bacteria down-regulate the milk-induced inflammatory response in milk-hypersensitive subjects but have an immunostimulatory effect in healthy subjects. *Clin. Exp. Allergy*. 1998; 12: 1474–1479.
23. Kimura K., McCartney A.L., McConnell M.A., Tannock G.W. Analysis of fecal populations of bifidobacteria and lactobacilli and investigation of the immunological responses of their human hosts to the predominant strains. *Appl. Environment. Microbiol.* 1997; 9: 3394–3398.
24. Савицкая К.И., Воробьев А.А., Русанова Е.В. Роль неспорообразующих анаэробов в формировании микробного пейзажа содержимого толстой кишки у больных с воспалительными процессами разной локализации. *Вестник РАМН*. 1996; 2: 15–23. [Savitskaya K.I., Vorobiev A.A., Rusanova E.V. The role of nonporous anaerobes in the formation of the microbial landscape of the colon contents in patients with inflammatory processes of different localization. *Bulletin of RAMS=Vestnik RAMN*. 1996; 2: 15–23. (In Russ)]
25. Цой И.Г., Сапаров А.С., Тимофеева И.К. Иммуностимулирующее действие лактобактерий на цитотоксичность естественных клеток киллеров и продукцию интерферона. *ЖМЭИ*. 1994; 6: 112–113. [Tsoy I.G., Saparov A.S., Timofeyeva I.K. Immunostimulatory effect of lactobacillus on cytotoxicity of natural killer cells and interferon production. *JMEI*. 1994; 6: 112–113. (In Russ)]
26. Shiffarin E.J., Rochat F., Link-Amster H. et al. Immunomodulation of human blood cells following the ingestion of lactic acid bacteria. *J. Dairy Sci.* 1995; 3: 491–497.
27. Donnet-Hughes A., Rochat F., Serrant P. et al. Modulation of non-specific mechanisms of defense by lactic acid bacteria: effective dose. *J. Dairy Sci.* 1999; 5: 863–869.
28. Link-Amster H., Rochat F., Saudan K.Y. et al. Modulation of a specific humoral immune response and changes in intestinal flora mediated through fermented milk intake. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 1994; 1: 55–63.
29. Kishi A., Uno K., Matsubara Y. et al. Effect of the oral administration of *Lactobacillus brevis* subsp. *coagulans* on interferon-alpha producing capacity in humans. *J. Amer. Coll. Nutr.* 1996; 4: 408–412.
30. Hesse C., Hanson L.A., Wold A.E. Lactobacilli from human gastrointestinal mucosa are strong stimulators of IL-12 production. *Clin. Exp. Immunol.* 1999; 2: 276–282.
31. Miettinen M., Vuopio-Varkila J., Varkila K. Production of human tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and interleukin-10 is induced by lactic acid bacteria. *Infect. Immunol.* 1996; 12: 5403–5405.
32. Perdigon G., Vintini E., Alvarez S. et al. Study of the possible mechanisms involved in the mucosal immune system activation by lactic acid bacteria. *J. Dairy Sci.* 1999; 6: 1108–1114.
33. Yasui H., Nagaoka N., Hayakawa K. Augmentation of anti-influenza virus hemagglutinin antibody production by Peyer's patch cells with *Bifidobacterium breve* YIT4064. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 1994; 2: 244–246.
34. Бондаренко В.М., Рубакова Э.И., Лаврова В.А. Иммуностимулирующее действие лактобактерий, используемых в качестве основы препаратов пробиотиков. *ЖМЭИ*. 1998; 5: 107–112. [Bondarenko V.M., Rubakova E.I., Lavrova V.A. Immunostimulatory effect of lactobacillus used as the basis of probiotic preparations. *JMEI*. 1998; 5: 107–112. (In Russ)]
35. Малиновская В.В. Новый комплексный препарат Виферон и его применение в иммунореабилитации в педиатрической и акушерской практике. *International Journal of Immunorehabilitation*. 1998; 10: 76–84. [Malinovskaya V.V. New complex drug Viferon and its application in immuno rehabilitation in pediatric and obstetric practice. *International Journal of Immunorehabilitation*. 1998; 10: 76–84. (In Russ)]
36. Виферон: комплексный противовирусный и иммуномодулирующий препарат для детей и взрослых (руководство для врачей

под ред В.В. Малиновской). М., 2006. 87.
[Viferon: a comprehensive antiviral and immunomodulatory drug for children and adults (guide for doctors ed. of V.V. Malinovskaya). Moscow, 2006. 87. (In Russ)]

Информация о соавторах:

Мазанкова Людмила Николаевна (L. Mazankova), зав. кафедрой детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, д.м.н., профессор; e-mail: mazankova@list.ru

Майкова Ирина Дмитриевна (I. Maikova), зам. главного врача ГБУЗ ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ, к.м.н.; maikova.id@idgb.mosgorzdrav.ru
Дёмина Ольга Игоревна (O. Demina), аспирант кафедры детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; demina91@mail.ru
Коваль Екатерина Петровна (E. Koval'), клинический ординатор кафедры детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; katerina.gordeychik@mail.ru

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.
Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported

Опыт применения лактосодержащего пробиотика в комплексной терапии гастродуоденитов с синдромом избыточного бактериального роста

Е. А. Корниенко, А. В. Сабурова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Российская Федерация

Целью работы было оценить клиническую эффективность и безопасность пробиотика, содержащего *Lactobacillus acidophilus* и *Kefir grains* (Аципол®), в комплексной терапии хронических гастродуоденальных заболеваний с синдромом избыточного бактериального роста (СИБР) у детей в возрасте от 6 до 17 лет. Под нашим наблюдением находились 43 ребенка с хроническими гастродуоденальными заболеваниями, ассоциированными с инфекцией *Helicobacter pylori* (HP), сопровождающимися СИБР. Больные были разделены на 2 группы: 1 группу составили 28 детей, получавшие Аципол курсом 2 недели на фоне стандартной терапии, 2 группа (15 человек) получала стандартную терапию без Аципола. Всем детям обеих групп проведена оценка болевого (БИ), диспептического индекса (ДИ), водородный дыхательный тест (ВДТ) с лактулозой, количественная ПЦР в кале до лечения, через 2 недели, через 6 недель. Через 2 недели отмечено достоверное снижение БИ и ДИ в 1 группе, к 6 неделе это снижение продолжилось. ВДТ, проведенный через 2 недели, стал отрицательным в 1 группе у 13 детей (46%), сохранялся у 15 (54%). Этот же результат отмечен через 6 недель. То есть, устранение СИБР было достигнуто у 43% детей на фоне приема Аципола. Дополнение стандартной терапии гастродуоденальной патологии назначением Аципола в течение 2 недель позволило достоверно улучшить клиническую динамику и лабораторные признаки СИБР.

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста, дисбиоз, водородный дыхательный тест, Аципол

The Experience of Using *L. acidophilus* Probiotic in the Complex Therapy of Gastroduodenitis with the Syndrome of Excessive Bacterial Growth

E. A. Kornienko, A. V. Saburova

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

The aim of the study was to evaluate the clinical efficacy and safety of the probiotic containing *Lactobacillus acidophilus* and *Kefir grains* (Acipol®) in the complex therapy of chronic gastroduodenal diseases with a syndrome of excessive bacterial growth in children aged 6 to 17 years. We observed 43 children with chronic gastroduodenal diseases associated with *Helicobacter pylori* infection, accompanied by a syndrome of excessive bacterial growth. Patients were divided into 2 groups: 1 group comprised 28 children who received Acipol 2 weeks on a background of standard therapy, and 2 group (15 people) received standard therapy without Acipol. All children of both groups were assessed pain index, dyspeptic index, hydrogen respiratory test with lactulose, quantitative PCR in feces before treatment, after 2 weeks, after 6 weeks. After 2 weeks, there was a significant decrease in pain index and dyspeptic index in group 1, by 6 weeks this decline continued. The hydrogen breathing test with lactulose, conducted after 2 weeks, became negative in group 1 in 13 children (46%), and was preserved in 15 (54%). The same result was noted after 6 weeks. That is, elimination of the syndrome of excessive bacterial growth was achieved in 43% of children against the background of Acipol.

Key words: syndrome of excessive bacterial growth, dysbiosis, hydrogen respiratory test, Acipol

Для цитирования: Е. А. Корниенко, А. В. Сабурова. Опыт применения лактосодержащего пробиотика в комплексной терапии гастродуоденитов с синдромом избыточного бактериального роста. Детские инфекции. 2018; 17(3):46-50. doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-3-46-50

For citation: E. A. Kornienko, A. V. Saburova. The experience of using *L. acidophilus* probiotic in the complex therapy of gastroduodenitis with the syndrome of excessive bacterial growth. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2018; 17 (3):46-50. doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-3-46-50

Контактная информация: Корниенко Елена Александровна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой гастроэнтерологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация; elenkornienk@yandex.ru
E. Kornienko, MD, professor, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation; elenkornienk@yandex.ru

В человеческом организме численность населяющих его микроорганизмов достигает 10^{15} , при этом более 60% этой микробиоты заселяет различные отделы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1]. Основным местом обитания микроорганизмов в ЖКТ является толстая кишка. До недавнего времени наши знания от-