



<sup>1</sup> Российская  
медицинская  
академия  
последипломного  
образования

<sup>2</sup> Тушинская детская  
городская больница  
Департамента  
здравоохранения  
г. Москвы

# Цитокиновый статус и эффективность иммунобиологической терапии при ротавирусной инфекции у детей

Л.Н. Мазанкова<sup>1</sup>, Т.А. Чеботарева<sup>1</sup>, И.Д. Майкова<sup>2</sup>, С.Г. Горбунов<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Людмила Николаевна Мазанкова, mazankova@list.ru

*В статье отражены изменения клеточного и гуморального звеньев иммунитета при острых кишечных инфекциях различной этиологии, в том числе при ротавирусной инфекции. 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-бета – маркера интоксикации. Кроме того, при ротавирусной инфекции у детей снижается уровень индуцированных интерферонов альфа и гамма, что обуславливает применение интерферона альфа-2b. Добавление интерферона альфа-2b и пробиотика Бифиформ® Малыш к базисной терапии при ротавирусной инфекции у детей позволяет улучшить динамику клинико-иммунологических показателей, а также сократить в 1,5 раза количество случаев острых респираторных вирусных инфекций в течение шести месяцев катamnестического наблюдения после острого периода заболевания.*

**Ключевые слова:** ротавирусная инфекция, иммунитет, цитокины, интерферон альфа-2b, пробиотики

**Р**отавирусная инфекция является наиболее частой причиной диареи в детском возрасте. По оценкам экспертов Всемирной организации здравоохранения, 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. Тяжелое течение заболевания сопровождается развитием эксикоза различной степени, нарушениями ферментации углеводов, дисбиозом кишечника, высоким риском осложнений (гиповолемическим шоком, поражением центральной нервной системы), а также возможностью внутрибольничного инфицирования и, как следствие, ухудшением состояния больного и увеличением сроков его госпитализации. Основные патогенетические механизмы развития осмотической диареи при ротавирусной инфекции в настоящее время хорошо известны. Это прямое цитопатическое действие ротавируса на энтероциты, влияние энтеротоксина, вторичная дисахаридазная, главным образом лактазная, недостаточность и нарушение функций индигенной микрофлоры желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в первую очередь касающихся синтеза короткоцепочечных летучих жирных кислот [2]. Вместе



с тем не до конца изучено действие ротавируса на иммунную систему, что может иметь значение для последующего формирования внекишечных проявлений заболевания, хронизации инфекции, ее рецидивов, определения триггера возникновения аутоиммунного поражения ЖКТ. В свою очередь определение особенностей иммуногенеза ротавирусной инфекции позволит теоретически обосновать назначение иммунопрепаратов для лечения детей с этим заболеванием.

При острых кишечных инфекциях (ОКИ) бактериальной этиологии иммунологические сдвиги характеризуются снижением фагоцитарной активности нейтрофилов и содержания общего иммуноглобулина (Ig) М в сыворотке крови [3]. При иерсиниозе отмечается дефицит CD<sub>3</sub> и CD<sub>4</sub> с повышением CD<sub>8</sub> субпопуляций лейкоцитов [4]. При ОКИ, вызванных условно патогенной флорой, наблюдается снижение количества иммунорегуляторных клеток и IgG с одновременным увеличением IgM [5]. Как правило, все ОКИ независимо от этиологии протекают на фоне местной иммуносупрессии и дефицита IgA<sub>s</sub>, который связывается с патогенными и условно патогенными микроорганизмами как вирусного, так и бактериального происхождения и препятствует их адгезии на эпителиоцитах кишечника [6].

Особенности функционирования иммунной системы в детском возрасте не позволяют в должной мере защитить слизистую оболочку ЖКТ в частности и организм в целом от воздействия патогенных микроорганизмов. Доказано, что в течение нескольких лет после рождения иммунитет остается несовершенным: у детей количество плазмочитов, синтезирующих IgA<sub>s</sub>, приближается к аналогичному показателю у взрослых только ко второму году жизни, а содержание мукозального IgA – лишь к шести – восьми годам. Иммунная система новорожденного формируется под влиянием контактов с пищевыми и бактериальными

антигенами, в том числе с антигенами нормальной индигенной микрофлоры ЖКТ, обладающими иммуномодулирующим эффектом [7].

Иммунитет и микрофлора взаимосвязаны, что подтверждается участием бифидобактерий и лактобацилл в синтезе таких факторов иммунной защиты, как лизоцим, пропердин, комплемент, IgA<sub>s</sub>, активация фагоцитоза, стимуляция системы цитокинов и интерферонов [8]. При дисбактериозе I–II степени происходит активация местного иммунитета (повышается уровень IgA<sub>s</sub> и лизоцима в копрофильтатах), тогда как при дисбиозе III степени эти иммунные механизмы истощаются, концентрация общих IgA и IgG в сыворотке крови снижается, фагоцитарная активность лейкоцитов угнетается.

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 [9, 10]. Колонизация бифидо- и лактофлорой ЖКТ ребенка с момента рождения и поддержание экологического равновесия между макро- и микроорганизмами впоследствии становятся залогом нормального функционирования иммунной системы [10–12]. Эти пробиотические бактерии оказывают не просто иммуностимулирующее, а иммуномодулирующее действие, по-разному влияя на здоровых и больных людей [13, 14].

Несмотря на сложный процесс взаимодействия между микрофлорой и организмом хозяина (состав бифидобактерий и лактобацилл у каждого человека в принципе уникален) [15], у больных с воспалительными процессами различной локализации пробиотики, содержащие эти микроорганизмы,

модулируют иммунный ответ [16]. Бифидобактерии и лактобациллы влияют как на клеточное, так и на гуморальное звено иммунитета. Например, прием бифидумбактерина восстанавливает ранее сниженное содержание Т-хелперов, Т-супрессоров и их субпопуляций (CD<sub>2</sub>, CD<sub>4</sub>, CD<sub>8</sub>, CD<sub>19</sub>), а также соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров, но не влияет на исходно нормальное количество иммунокомпетентных клеток [13]. Лактобациллы способны значительно усиливать цитотоксическую активность NK-клеток (natural killer – естественные киллеры) [17]. *Bifidobacterium bifidum* активизирует фагоцитоз, причем это действие сохраняется в течение шести недель по окончании его введения [18, 19]. Так, в исследовании, проведенном в 2010 г., было установлено, что прием *Lactobacillus* (L) GG снижает риск возникновения инфекции верхних отделов респираторного тракта у детей, посещающих детский сад. Прием LGG был рекомендован для профилактики возникновения инфекции верхних отделов респираторного тракта у детей [20].

Данные микроорганизмы являются адьювантами гуморального иммунного ответа, поскольку способствуют нарастанию общего количества сывороточного Ig и специфического IgA к бактериальным возбудителям [21]. Кроме того, лактобациллы способствуют интенсивной продукции интерферонов, особенно интерферона альфа, которая начинается со вторых суток от момента введения пробиотика и продолжается две – четыре недели и более [17, 22].

Различные виды лактобацилл, в том числе *L. plantarum*, увеличивают синтез моноцитами периферической крови таких цитокинов, как фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), интерлейкин (ИЛ) 6, 10 и 12. Причем по активности они превосходят липополисахариды, являющиеся основной частью бактериальных эндотоксинов, что свидетельствует о стимуляции ими неспецифического клеточного иммунитета [23, 24]. В исследо-

инфекции



вании, проведенном в 2001 г., получены данные о том, что прием LGG снижает риск возникновения инфекции респираторного тракта у детей и необходимость назначения антибиотиков при осложнениях этих инфекций [25].

Пероральный способ введения пробиотиков и колонизация бифидобактериями и лактобациллами преимущественно толстого кишечника не ограничивают их влияние на иммунитет лишь иммунокомпетентными клетками ЖКТ [19]. Так, 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 повышается содержание В-лимфоцитов и титров продуцируемых ими антител класса IgA в слизистой оболочке дыхательных путей [26, 27].

Таким образом, механизм иммуномодулирующего действия бифидо- и лактофлоры, по мнению большинства авторов, обусловлен усилением активности клеток моноцитарно-макрофагального ряда, НК-клеток, процессов фагоцитоза, увеличением продукции сывороточных Ig, интерферонов альфа и гамма, стимуляции Т-лимфоцитов. Клеточная стенка этих бактерий содержит мурамилдипептид, который активирует лимфопролиферативный ответ на Т- и В-клеточные митогены, стимулирует генерацию цитотоксических Т-лимфоцитов и продукцию Ig. Мурамилдипептид усиливает цитотоксичность естественных киллеров и макрофагов, стимулирует синтез ИЛ-1 и -6, ФНО-альфа и прочих цитокинов [28].

Для коррекции указанных особенностей иммунной системы у детей раннего возраста и негативного воздействия на иммунитет ротавирусов наряду с пробиотиками целесообразно использовать препараты интерферона, которые оказывают иммуномодулирующее и противовирусное действие, положительно влияют на динамику

клинических проявлений заболевания [29]. Одним из широко применяемых препаратов данной группы считается человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2b в виде ректальных суппозиторий.

Целью настоящей работы стало определение особенностей иммунного статуса и эффективности иммунотерапии при ротавирусной инфекции у детей.

## Материал и методы исследования

Работа проводилась на базе 4-го инфекционного отделения ГБУЗ «Тушинская детская городская больница». Обследовано 145 детей в возрасте от пяти месяцев до 14 лет с ОКИ, протекающими по типу водянистой диареи. Среди них 10,3% – дети до одного года, 29% – в возрасте от одного до трех лет, 60,7% – старше трех лет; 74 (51%) мальчика и 71 (49%) девочка. Пациенты были госпитализированы в 1–2-е сутки от начала заболевания. В анамнезе у них отсутствовали пищевая аллергия, лактазная недостаточность, а также прием непосредственно перед настоящим эпизодом ОКИ пробиотиков и иммуномодуляторов.

Всем детям проводили общеклиническое обследование, включавшее сбор жалоб и анамнеза, осмотр в динамике, анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, бактериологический посев кала на кишечную группу, копрограмму, по показаниям – ультразвуковое исследование органов брюшной полости, консультацию хирурга для исключения «острого живота». Кроме того, у всех пациентов для этиологической расшифровки заболевания с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) определяли антиген ротавируса в кале на базе бактериологической лаборатории Тушинской детской городской больницы, а также РНК рота-, норо- и астровирусов в копрофильтратах методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на базе ГУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» РАМН.

Иммунологическое обследование всем детям проводили на 1–2-й и 5–6-й день госпитализации с целью динамического мониторинга за состоянием иммунного статуса. Исследования выполнялись на базе лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферонотенеза ГУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» РАМН и Центра иммунокоррекции ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздрава России.

В сыворотке крови больных методом ИФА с помощью тест-систем производства Biosource (Бельгия) и «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург, Россия) определяли содержание провоспалительных цитокинов (ИЛ-1-бета, -6, -8, ФНО-альфа, интерферонов альфа и гамма) и способность *in vitro* к продукции иммунокомпетентными клетками интерферонов альфа и гамма. Исследовали также параметры фагоцитарной активности нейтрофилов (фагоцитарное число и фагоцитарный индекс) по методу Р.В. Петрова с использованием убитой взвеси *Staphylococcus aureus*, уровень общих иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови по методу G. Manchini и концентрацию IgA<sub>s</sub> в копрофильтратах методом радиальной иммунодиффузии.

Все пациенты получали стандартное лечение пероральными регидратационными растворами, энтеросорбентами, ферментными препаратами в возрастных дозах. При необходимости проводили инфузионную терапию глюкозосолевыми растворами, назначали жаропонижающие средства. Дополнительно к базисному лечению 33 ребенка первой группы получали пробиотик Бифиформ® Малыш, содержащий штаммы BB12 и LGG, в возрастных дозах в течение пяти дней. 34 детям второй группы вводили ректально интерферон альфа-2b (Виферон®, «Ферон») по одному суппозиторию дважды в сутки, курс пять дней (в возрасте до семи



лет по 150 000 МЕ, старше семи лет – по 500 000 МЕ). 35 пациентов третьей группы получали комбинированное лечение препаратами Бифиформ® Малыш и интерферон альфа-2b (Виферон®, «Ферон»). 43 ребенка контрольной (четвертой) группы получали только базисную терапию. Группы формировались методом случайной выборки и были сопоставимы по возрасту, степени тяжести заболевания, типу диареи и топике поражения ЖКТ.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 6.1 с использованием параметрического t-критерия Стьюдента и непараметрических критериев Вилкоксона, Уитни – Манна и Фишера.

### Результаты и их обсуждение

Этиологию ОКИ удалось установить у 81,4% больных. В частности, у 53,8% причиной заболевания стал ротавирус, у 9,7% – норовирус, у 3,4% – астровирус, у 9,7% – микст-вирусная инфекция, у 4,8% – сальмонеллез. Диарея осмотического типа встречалась у 109 (75,2%) пациентов, секреторного – у 13 (8,9%), инвазивного – у 12 (8,3%) больных. У 11 (7,6%) детей заболевание протекало без диареи. По топике поражения ЖКТ чаще регистрировался гастроэнтерит – 76,6%.

ОКИ протекала в легкой форме у девяти (6,2%) больных, в средне-тяжелой – у 119 (82,1%), в тяжелой – у 17 (11,7%) детей. Длительность лихорадки оказалась достоверно менее продолжительной при легком течении заболевания по сравнению со среднетяжелыми и тяжелыми формами –  $1,22 \pm 0,83$ ,  $2,32 \pm 1,18$  и  $3,17 \pm 1,07$  суток соответственно ( $p < 0,05$  по t-критерию Стьюдента). Рвота также была менее продолжительной у больных с легким течением относительно пациентов с тяжелым течением ОКИ –  $1,22 \pm 0,66$  против  $2,05 \pm 0,96$  суток ( $p < 0,05$  по t-критерию Стьюдента). Диарея длилась достоверно меньше при легких формах заболевания по сравне-

нию со среднетяжелыми и тяжелыми –  $2,0 \pm 1,0$ ,  $3,68 \pm 1,62$  и  $4,64 \pm 1,27$  суток соответственно ( $p < 0,01$  по t-критерию Стьюдента). Метеоризм наблюдался при осмотическом типе диареи у 85,3% детей, при секреторном – у 69,2%, при инвазивном – у 75,0%. В отсутствие диарейного синдрома метеоризм встречался лишь у 27,7% больных. Токсикоз с эксикозом различной степени развивался у 79,8% детей с осмотической диареей, у 76,9% – с секреторной, у 83,3% – с инвазивной и у 54,6% пациентов – без диареи. В зависимости от топике поражения ЖКТ токсикоз с эксикозом чаще (в 75–80% случаев) отмечался при гастроэнтеритах, энтероколитах и гастроэнтероколитах, тогда как при гастритах обезвоживание наблюдалось реже (55% случаев). В целом длительность эпизода ОКИ при легком течении составила  $3,55 \pm 0,72$  суток, что достоверно короче относительно среднетяжелых и тяжелых форм –  $5,18 \pm 1,3$  и  $6,23 \pm 1,09$  суток соответственно ( $p < 0,001$  по t-критерию Стьюдента). Среди всех клинических форм достоверно менее продолжительным оказалось течение гастрита ( $3,8 \pm 0,6$  суток) по сравнению с другими топическими диагнозами – гастроэнтеритом, энтероколитом и гастроэнтероколитом –  $5,2 \pm 1,3$ ,  $6,0 \pm 2,0$  и  $5,7 \pm 1,1$  суток соответственно ( $p < 0,05$  по t-критерию Стьюдента).

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. Содержание IgG у 94,1% детей оставалось в пределах нормы – в среднем  $8,55 \pm 2,99$  г/л. Указанные изменения свидетельствовали 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 IgA<sub>s</sub> в копрофильтратах с 0,58 до 0,42 мг/мл, что отражало 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 снижение фагоцитарного числа до 3 микробных тел при норме 4–7 – у 100% больных. При ротавирусной инфекции дефицит фагоцитоза коррелирует со слабой системной продукцией интерферонов альфа и гамма, что обусловлено, вероятно, иммуносупрессивным действием ротавируса в острый период заболевания [30]. 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 свидетельствовали о дефиците клеточного звена иммунитета.

При исследовании цитокинового статуса анализировали продукцию провоспалительных ИЛ-1-бета, -6, -8, ФНО-альфа, являющихся медиаторами клеточного звена иммунитета, а также спонтанных и индуцированных интерферонов. В острый период ротавирусной инфекции отмечалось повышение содержания в сыворотке крови ИЛ-1-бета

Таблица 1. Динамика уровня сывороточных иммуноглобулинов и показателей фагоцитоза у детей с ОКИ

Иммунологический показатель	1–2-й день болезни (n = 17)	5–6-й день болезни (n = 17)
IgA, г/л	$0,71 \pm 0,44$	$1,09 \pm 0,63^*$
IgM, г/л	$1,3 \pm 0,74$	$1,54 \pm 0,66$
IgG, г/л	$8,55 \pm 2,99$	$9,99 \pm 4,24$
Фагоцитарный индекс, %	40,0	49,5
Фагоцитарное число, микробные тела	3,0	3,1

\*  $p < 0,05$  по t-критерию Стьюдента.

инфекции



и ИЛ-6 до 272,18 и 86,9 пкг/мл соответственно. Содержание ИЛ-8 и ФНО-альфа не превышало 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 ФНО-альфа, ИЛ-6, -8, тогда как уровень ИЛ-1-бета достоверно возрастал по сравнению с острым периодом заболевания и достигал 357,85 пкг/мл (табл. 2), что отражало степень местной

воспалительной реакции в ЖКТ и активацию антителообразования.

В течение 1–2-х суток заболевания количество сывороточных интерферонов альфа и гамма сохранялось в пределах нормы (19,05 и 12,0 пкг/мл соответственно при норме до 50 пкг/мл). Индуцированная продукция интерферонов альфа и гамма снижалась до 63,45 и 508,2 пкг/мл соответственно (норма 100–500 и 1000–5000 пкг/мл), что свидетельствовало о недостаточности противовирусного иммунитета в ответ на нагрузку антигенами ротавируса [31]. При динамическом исследовании существенных изменений количества данных цитокинов не наблюдалось: уровень сывороточных интерферонов альфа и гамма не превышал нормальных значений, а их индуцированная продукция оставалась сниженной у 75,2 и 80,4% детей соответственно. Такое сохранение в период ранней реконвалесценции дефицита индуцированной продукции интерферонов альфа и гамма говорило о снижении возможностей интерфероногенеза и длительности иммуносупрессии.

Поскольку наиболее выраженные нарушения из всех изучаемых иммунологических показателей отмечались со стороны ИЛ-1-бета, нами была проанализирована клиническая картина ротавирусной инфекции у детей в зависимости от уровня этого цитокина (табл. 3). Достоверно чаще у больных с высоким уровнем ИЛ-1-бета наблюдалась рвота 6–10 раз в сутки и токсикоз с эксикозом II степени – 30 против 11,6% и 30 против 9,3% соответственно ( $p < 0,05$  по критерию Фишера), что позволяло рассматривать данный цитокин в качестве маркера синдрома интоксикации в острый период ротавирусной инфекции. Это подтверждало и то обстоятельство, что высокий уровень ИЛ-1-бета выявлен у пациентов всех возрастных групп при любом течении заболевания. Однако степень его повышения при этом

была разной. Так, у детей в возрасте старше семи лет диапазон количества ИЛ-1-бета 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 в 2–4 раза превышал норму (в среднем 201,56 пкг/мл), при среднетяжелом течении – в 4–6 раз (в среднем 304,27 пкг/мл), при тяжелом – в 6–8 раз (в среднем 406,97 пкг/мл).

Выявленные отклонения в цитокиновом статусе у детей с ротавирусной инфекцией стали основанием для включения иммунотерапии в комплекс лечебных мероприятий при данной нозологии. У детей первой группы достоверных различий в выраженности и длительности различных симптомов заболевания не наблюдалось, но отмечалось положительное влияние этого пробиотика на показатели иммунитета: достоверно повышались 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 контрольной группе. У пациентов второй группы достоверно быстрее купировались симптомы интоксикации по сравнению с пациентами четвертой (контрольной) группы ( $p < 0,05$  по t-критерию Стьюдента). При этом в два раза нарастало содержание интерферонов альфа и гамма у 37,5 и 46,1% больных соответственно, что превосходило показатели контрольной группы. Но эти различия не были достоверны, что объясняется низкой интерферонотенной активностью ротавируса в острый период заболевания [31].

У детей третьей группы, получавших наряду с базисным лечением Бифиформ® Малыш и интерферон альфа-2b, как и во второй группе, зарегистрировано достоверное сокращение симптомов интоксикации относительно контроля, а также положительная динамика

**Таблица 2. Динамика показателей цитокинового статуса у детей с ротавирусной инфекцией**

Иммунологический показатель	1–2-й день болезни (n = 17)	5–6-й день болезни (n = 17)
ИЛ-1-бета, пкг/мл	272,18	357,85*
ИЛ-6, пкг/мл	86,9	87,27
ИЛ-8, пкг/мл	27,7	18,7

\*  $p < 0,05$  по критерию Вилкоксона.

**Таблица 3. Особенности клинического течения ОКИ у детей в зависимости от уровня ИЛ-1-бета в сыворотке крови**

Показатель	Уровень ИЛ-1-бета		
	в норме (n = 43)	повышен в два раза (n = 42)	повышен в четыре раза (n = 60)
Лихорадка, %			
■ 37–38 °С	65,1	47,6	53,3
■ 38–39 °С	18,6	35,7	36,7
■ 39–40 °С	2,3	7,1	10,0
Рвота, %			
■ 1–5 раз/сут	76,7	61,9	63,3
■ 6–10 раз/сут	11,6	30,9	30,0*
■ 10–15 раз/сут	–	2,4	3,3
Диарея, %			
■ 1–5 раз/сут	72,0	71,4	63,3
■ 6–10 раз/сут	18,6	21,4	26,6
■ 10–15 раз/сут	–	–	3,3
Течение болезни, %			
■ легкое	9,3	7,1	3,3
■ среднетяжелое	81,4	81,0	83,4
■ тяжелое	9,3	11,9	13,3
Эксикоз, %			
■ I степень	40,4	54,7	68,4
■ II степень	9,3	21,4	30,0*
■ III степень	–	–	1,6
Тип диареи, %			
■ осмотический	67,4	78,5	78,3
■ секреторный	9,3	9,5	8,3
■ инвазивный	13,9	7,1	5,0

\*  $p < 0,05$  по критерию Фишера в группе с нормальным уровнем ИЛ-1-бета.

Формируем  
здоровую  
флору  
с детства



Бифиформ Бэби, Сво гос.рег.№RU.77.99.11.003.E.007886.05.12  
Бифиформ Малыш саше, Сво гос.рег.№RU.77.99.11.003.E.010274.06.12  
Бифиформ Малыш таблетки, Сво. о гос.рег. №RU.77.99.11.003.E.007038.04.12

# БИФИФОРМ®

ДЛЯ ДЕТЕЙ

Кишечная микрофлора малыша похожа на сад, а полезные бактерии – на растения, которым нужно создать оптимальные условия для укоренения и роста.

В уходе за "внутренним садом" есть несколько важных этапов:

- ✓ «посадка саженцев» – то есть заселение кишечника полезной микрофлорой, основную роль в ней играют бифидобактерии
- ✓ «полив и подкормка» – соблюдение принципов здорового питания и прививание ребенку правильных пищевых привычек
- ✓ «защита от вредителей» – защита от инфекционных и токсических воздействий и поддержание баланса микрофлоры

Следуя простым правилам ухода за «внутренним садом», можно помочь формированию здоровой кишечной микрофлоры ребенка.

[WWW.BIFIFORM.RU](http://WWW.BIFIFORM.RU)

Хорошо изученные\* пробиотические культуры для каждого возраста



суспензия готовится сразу на весь курс применения при открытии флакона<sup>1</sup>



саше/порошки с апельсиново-малиновым вкусом для детей от 1 года<sup>2</sup>



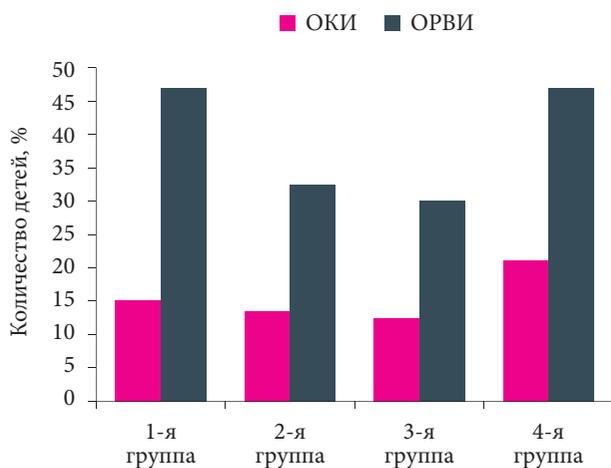
пипетка-дозатор<sup>1</sup> с отметкой



жевательные таблетки с апельсиново-малиновым вкусом для детей от 2 лет<sup>3</sup>

\* Более 400 исследований по всему миру по штамму LGG (лактобактерии Джи Джи). Дж. Вандерхуф, И.М. Кагли, 2008. 4 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования по *Bifidobacterium lactis* (бифидобактерии лактис). М. Каллимаки с соавт., 2010  
1 – «Бифиформ Бэби», 2 – «Бифиформ Малыш саше», 3 – «Бифиформ Малыш жевательные таблетки»

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ И ОЗНАКОМИТЬСЯ С НАДПИСЬЮ НА ЭТИКЕТКЕ.  
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА К ПИЩЕ  
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



**Рисунок. Заболеваемость ОКИ и ОРВИ у детей, перенесших ротавирусную инфекцию, при катамнестическом наблюдении в зависимости от проводимого в острый период лечения (достоверных различий нет)**

иммунологических показателей: снижение уровня провоспалительного цитокина – ИЛ-6 – и повышение содержания интерферона гамма, индуцированного до нормы, у 66,7% пациентов по сравнению с пациентами четвертой группы ( $p < 0,001$  по t-критерию Стьюдента). Длительность заболевания во всех группах составила в среднем пять

суток. Таким образом, ни один из изучаемых способов лечения на продолжительность ротавирусной инфекции у детей существенно не повлиял. Однако, несмотря на клиническое выздоровление к этому сроку, полной нормализации показателей клеточно-опосредованного противовирусного иммунитета и интерферогенеза не произошло. Катамнестическое наблюдение в течение шести месяцев 74 пациентов, перенесших ротавирусную инфекцию, показало, что дети, получавшие в острый период интерферон альфа-2b и комбинацию интерферона альфа-2b и Бифиформ® Малыш, в отличие от пациентов, находившихся на базисной терапии или лечившихся по стандарту в сочетании с пробиотиком, в 1,5 раза реже болели острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) (рисунок). При этом заболевание у них протекало в легкой и среднетяжелой форме – 53,2 и 46,8% соответственно.

## Выводы

Острый период ОКИ независимо от типа диареи характеризуется активацией гуморального звена иммунитета в ответ на антиген-

ную 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 IgA<sub>s</sub> в копрофильtrate, что свидетельствует о купировании местной воспалительной реакции в кишечнике на фоне формирования адекватного иммунного ответа.

Иммуносупрессивное действие ротавируса подтверждается снижением индуцированной продукции интерферонов альфа и гамма на протяжении всего течения инфекции, что служит обоснованием включения иммуноотерапии в комплекс терапевтических мероприятий у больных ротавирусной инфекцией.

Применение у пациентов пробиотика Бифиформ® Малыш, содержащего LGG и BB-12, способствует положительной клинико-иммунологической динамике в острый период заболевания и может быть рекомендовано в комплексном лечении ротавирусной инфекции. ☺

## Литература

1. Implementing the new recommendations on the clinical management of diarrhoea: guidelines for policy makers and programme managers. Geneva, World Health Organization, 2006.
2. Мазанкова Л.Н., Горбунов С.Г. Ротавирусная инфекция у детей: клиника, лечение и вакцинопрофилактика (учебно-методическое пособие). М., 2014.
3. Мартынова Г.П. Клинико-иммунологические нарушения при кишечных инфекциях у детей и методы их коррекции: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Красноярск, 2003.
4. Пиенисова А.С., Дарджания Р.А. Характеристика иммунного статуса при эшерихиозной инфекции у детей // Материалы Второго конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей». М., 2003. С. 161–162.
5. Чащина Е.С., Карпова Н.В., Калугина Т.В. и др. Микробиоценоз кишечника и иммунологические показатели в крови у детей, перенесших острый инфекционный энтероколит // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1997. № 1. С. 87–88.
6. Тихомирова О.В., Сергеева Н.В., Сироткин А.К. Вирусные диареи у детей: особенности клинического течения и тактика терапии // Детские инфекции. 2003. № 3. С. 7–11.
7. Кафарская Л.И., Ефимов Б.А., Постникова Е.А., Донских Е.Е. Особенности становления микрофлоры у детей раннего возраста // Детские инфекции. 2006. Т. 5. № 1. С. 6–11.
8. Мазанкова Л.Н., Новохионов А.А., Майкова И.А. Микробиоценоз кишечника и иммунитет // Детские инфекции. 2007. Т. 6. № 1. С. 9–12.
9. Волкова Р.С., Комарова О.Н. Эффективность применения бифидумбактерина форте // Medical Market. 2000. № 34 (1). С. 13–14.
10. Костюк О.П., Чернышова Л.И., Волоха А.П. Физиологические и терапевтические свойства лактобактерий // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 1998. № 1. С. 71–76.
11. Collins M.D., Gibson G.R. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut // Am. J. Clin. Nutr. 1999. Vol. 69. № 5. P. 1052S–1057S.
12. Grönlund M.M., Arvilommi H., Kero P. et al. Importance of intestinal colonisation in the maturation of humoral im-



- munity in early infancy: a prospective follow up study of healthy infants aged 0–6 months // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. 2000. Vol. 83. № 3. P. F186–192.
13. Лопатина Т.К., Бляхер М.С., Николаенко В.Н. и др. Иммуномодулирующее действие препаратов-эубиотиков // Вестник РАМН. 1997. № 3. С. 30–34.
  14. Pelto 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. Vol. 28. № 12. P. 1474–1479.
  15. Савицкая К.И., Воробьев А.А., Русанова Е.В. и др. Роль непоробразующих анаэробов в формировании микробного пейзажа содержимого толстой кишки у больных с воспалительными процессами разной локализации // Вестник РАМН. 1996. № 2. С. 15–23.
  16. Цой И.Г., Сапаров А.С., Тимофеева И.К. и др. Иммуностимулирующее действие лактобактерий на цитотоксичность естественных клеток-киллеров и продукцию интерферона // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1994. № 6. С. 112–113.
  17. Schiffrin 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. Vol. 78. № 3. P. 491–497.
  18. Donnet-Hughes A., Rochat F., Serrant P. et al. Modulation of nonspecific mechanisms of defense by lactic acid bacteria: effective dose // J. Dairy Sci. 1999. Vol. 82. № 5. P. 863–869.
  19. Hojsak I., Snovak N., Abdović S. et al. Lactobacillus GG in the prevention of gastrointestinal and respiratory tract infections in children who attend day care centers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Clin. Nutr. 2010. Vol. 29. № 3. P. 312–316.
  20. 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. Vol. 10. № 1. P. 55–63.
  21. 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. Am. Coll. Nutr. 1996. Vol. 15. № 4. P. 408–412.
  22. Hesse C., Hanson L.A., Wold A.E. Lactobacilli from human gastrointestinal mucosa are strong stimulators of IL-12 production // Clin. Exp. Immunol. 1999. Vol. 116. № 2. P. 276–282.
  23. 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. Immun. 1996. Vol. 64. № 12. P. 5403–5405.
  24. Hatakka K., Savilahti E., Pönkä A. et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial // BMJ. 2001. Vol. 322. № 7298. P. 1327.
  25. Perdigón G., Vintiñi 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. Vol. 82. № 6. P. 1108–1114.
  26. 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. Vol. 1. № 2. P. 244–246.
  27. Бондаренко В.М., Рубакова Э.И., Лаврова В.А. Иммуностимулирующее действие лактобактерий, используемых в качестве основы препаратов-пробиотиков // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1998. № 5. С. 107–112.
  28. Малиновская В.В. Новый комплексный препарат Виферон и его применение в иммунореабилитации в педиатрической и акушерской практике // International Journal on Immunorehabilitation. 1998. № 10. С. 76–84.
  29. Малиновская В.В. Виферон: комплексный противовирусный и иммуномодулирующий препарат для детей и взрослых. Руководство для врачей. М., 2006.
  30. Майкова И.Д. Особенности иммунного статуса и иммунокорректирующая терапия при острых кишечных инфекциях у детей: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2008.

инфекции

### Cytokine Status and Efficacy of Immunobiological Therapy in Children with Rotavirus Infection

L.N. Mazankova<sup>1</sup>, T.A. Chebotaryova<sup>1</sup>, I.D. Maykova<sup>2</sup>, S.G. Gorbunov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Postgraduate Education

<sup>2</sup> Tushino Children's City Hospital of Moscow Public Health Department

Contact person: Lyudmila Nikolayevna Mazankova, mazankova@list.ru

*Changes in cellular and humoral arms of immunity emerging during acute intestinal infections of different etiology including rotavirus infection are discussed. There was found a correlation between intensity of immunological disturbances and features of clinical course of disease in childhood. The most prominent changes in cytokine status were associated with increased amount of interleukin-1-beta, which is a marker of intoxication. Moreover, rotavirus infection in children was accompanied by reduced level of induced interferons alpha and gamma, that justifies administration of alpha-2b-interferon. Basic therapy supplemented with interferon alpha-2b and probiotic Bifiform Baby in children with rotavirus infection allows to improve dynamics of clinical and immunological parameters as well as decreases incidence rate of acute respiratory viral infections by 1.5-fold as assessed during a 6-month catamnestic observation performed after acute period of disease.*

**Key words:** rotavirus infection, immunity, cytokines, interferon alpha-2b, probiotics