

8. Балаболкин И.И., Намазова Л.С., Верткин А.Л. и др. Догоспитальная помощь при острых аллергических заболеваниях: Методические рекомендации для врачей ССМП, терапевтов, педиатров и аллергологов // Неотложная помощь. – 2001. – № 2. – С.17-33.
9. Husby S., Ageroft L., Mortensen S., Pedersen S. Treatment of croup with nebulized steroid (budesonid) a double blind, placebo controlled study // Arch. Dis. Child. – 1993. – Vol. 68. – P.352-355.
10. Алвес С.Н. Ингаляционный будесонид (сuspension Пульмикорта) при бронхиальной астме // Атмосфера. – 2002. – № 3. – С.31-34.

Г.А. Цаур, С.В. Цвиренко

### СВЯЗЬ ДЕЛЕЦИЙ ГЕНОВ ГЛУТАТИОН-S-ТРАНСФЕРАЗЫ М1 И Т1 С ПРОГНОЗОМ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ

Уральская государственная медицинская академия, Областная детская клиническая больница №1

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) у детей представляет серьезную медико-социальную проблему. Несмотря на значительные успехи в терапии ОЛЛ, по-прежнему актуальным остается вопрос о механизмах развития рецидивов. Существует ряд доказанных факторов, приводящих к более высокой частоте рецидивов и смертности. Это так называемые «факторы риска»: возраст детей до 1 года и старше 10 лет, низкая концентрация гиперлейкоцитов более 50 000/мкл, нейродифференциация, Т-клеточный иммунофенотип бластных клеток, исходное поражение средостения, транслокации (9;22) и (4;11) (Pui C., 2000). Но не всегда понятно, почему при одинаковых исходных факторах риска у части пациентов развиваются рецидивы ОЛЛ, а у других – нет.

Возможно, одной из причин, способствующей развитию рецидивов, является активизация ферментов системы биотрансформации ксенобиотиков, отвечающая за метаболизм лекарственных соединений в организме. Это ведет к ускоренному разрушению и выведению цитостатических препаратов из организма. И, наоборот, пациенты, в организме которых по каким-то причинам отсутствует какой-либо из ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов, могут находиться в более выгодном положении, так как химиотерапевтический агент способен более продолжительное время эффективно воздействовать на опухолевые клетки *in vivo* (Krajinovic M. et al., 2002, Stanulla M. et al., 2000).

Особый интерес в этом плане представляет семейство глутатион-S-трансфераз (GST). Дефекты генов глутатион-S-трансферазы М1 (GSTM1) и глутатион-S-трансферазы Т1 (GSTT1) связывают с повышенным риском развития рака легких у курящих, аденомы гипофиза, астроцитомы, рака мочевого пузыря, рака толстого кишечника (Deakin M. et al., 1996, Salagovic J. et al., 1998, Landi S., 2000), миелодиспластического синдрома (Chen H. et al., 1996), ОЛЛ (Krajinovic M. et al.,

1999, Alves S. et al., 2002). Также ранее было показано, что делеция гена GSTM1 и двойной нулевой генотип (одновременное отсутствие генов GSTM1 и GSTT1) предрасполагает к развитию ОЛЛ у детей (Цаур Г.А., 2003, Alves S. et al., 2002).

С одной стороны, отсутствие ферментов GSTM1 и/или GSTT1 в организме человека способствует реализации канцерогенного действия химических соединений, и, тем самым, провоцирует возникновение злокачественных опухолей (Alves S. et al., 2002), с другой, делеция данных генов увеличивает эффективность химиотерапии злокачественных новообразований, за счет снижения скорости метаболизма цитостатических препаратов (Stanulla M. et al., 2000). Изучением последнего занимается относительно новый раздел медицинской науки — фармакогеномика.

В литературе отсутствует единое мнение о влиянии генов, кодирующих GST, на прогноз ОЛЛ у детей. Наличие делеций генов GSTM1 и GSTT1 снижает риск развития рецидивов у детей с В-линейным ОЛЛ в 2,0 и 2,8 раз соответственно, по сравнению с детьми, у которых присутствовали данные гены (Stanulla M. et al., 2000). Дети с делециями генов GSTM1 и GSTT1 были отнесены этими авторами в группу низкого риска по вероятности развития рецидивов ОЛЛ. Одной из возможных причин этого может быть неспособность метаболизировать лекарственные препараты, используемые для программной химиотерапии ОЛЛ. Вследствие этого, лекарственное вещество находится в организме более длительное время, а его эффект повышается из-за активации процессов свободнорадикального окисления.

В то же время в работе, которая была выполнена исследователями из *Children's Cancer Study Group*, не было найдено корреляции между делециями генов GSTM1 и GSTT1 и прогнозом ОЛЛ у детей (Davies S. et al., 2002). Сходные результаты были получены группой итальянских гематологов (Sala A. et al., 2003). Авторами не найдено связи между делециями исследуемых генов и прогностическими факторами ОЛЛ, а также относительным риском развития рецидивов. Кривые безрецидивной выживаемости были практически идентичны в группах с делециями генов GSTM1 и GSTT1 и без них. Единственным видимым недостатком последней работы может служить тот факт, что не было проведено исследование связи двойного нулевого генотипа с развитием рецидивов.

Материалы и методы. Для оценки влияния делеций генов GSTM1 и GSTT1 на прогноз ОЛЛ в исследование было включено 172 пациента из проспективно контролируемого исследования ALL-BFM 90 /ALL-MB 91, находившихся на стационарном лечении в Онкогематологическом центре им. Фрица Ламперта (руководитель — к.м.н. Фечина Л.Г.). Областной детской клинической больницы №1 г. Екатеринбург (главный врач — к.м.н. Боарский С.Н.) за период с 01.01.1994 по 31.12.2002. Из них 57 больных лечились по протоколу ALL-MB 91 и 115 — по протоколу ALL-BFM 90. В каждой из исследуемых групп проводилось сравнительное исследование: выделялись пациенты с наличием исследуемого гена или пары генов и сравнивались с пациентами, в геноме которых отсутствовал соответствующий ген (гены).

Для выявления делеций генов *ГСТМ1* и *ГСТТ1* применяли метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Суммарную РНК из лейкоэмических blasts больных ОЛЛ выделяли модифицированным методом фенол-хлороформной экстракции с использованием коммерческих одношаговых трехкомпонентных реагентов: TRI reagent BD (Sigma-Aldrich, США) и RNAzol B (Wak-Chemie GmbH, Германия) согласно инструкции производителя. Реакцию обратной транскрипции ставили сразу же после выделения РНК. Для обнаружения делеций генов *ГСТМ1* и *ГСТТ1* проводили одностадийную ПЦР по описанным ранее протоколам (Lizard-Nacol S. et al., 1996, Spurdle A. et al., 2001).

Во избежание получения ложноотрицательных результатов в каждой пробе «ДНК использовался внутренний контроль. В качестве внутреннего контроля амплификации *ГСТТ1* использован фрагмент гена  $\beta$ -глобина, для *ГСТМ1* — фрагмент гена интерферона- $\beta$ . Вышеназванные гены всегда присутствуют во всех ядерных клетках человека. На рис. 1 представлен электрофорез в агарозном геле продуктов амплификации фрагмента гена *ГСТТ1*.

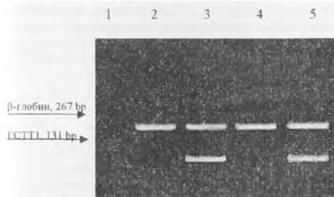


Рис. 1. Электрофорез в агарозном геле продуктов амплификации гена *ГСТТ1*.

Дорожка 1 — отрицательный контроль; дорожки 3 и 5 — *ГСТТ1*-позитивный генотип; дорожки 2 и 4 — делеция *ГСТТ1*.

Результат ПЦР на наличие гена *ГСТТ1* расценивали как положительный, если в дорожке, соответствующей исследуемому образцу, обнаруживали светящуюся полосу на ожидаемом уровне — 131 нуклеотидная пара (нижняя полоса на дорожках 3 и 5). Для определения величины амплифицированных участков их сравнивали с маркерной ДНК. При отсутствии

ПЦР-продукта, синтезированного с гена *ГСТТ1*, и наличия полосы, соответствующей фрагменту гена  $\beta$ -глобина размером 267 нуклеотидных пар, результат ПЦР расценивали как отрицательный (дорожки 2 и 4). Если в исследуемой ДНК присутствовал хотя бы один функционирующий аллель гена *ГСТТ1*, то таких детей относили к группе «*ГСТТ1*-позитивных». В случае отсутствия обоих функционирующих аллелей — в группу с «делецией гена *ГСТТ1*». Оценка для гена *ГСТМ1* производилась аналогично. При одновременном отсутствии в геноме генов *ГСТМ1* и *ГСТТ1* детей относили в группу с «двойным нулевым генотипом».

При анализе прогностических факторов (например, смерти, рецидива и т.п.) рассчитывался показатель «относительный риск» (ОР). Относительный риск указывает, во сколько раз риск наступления определенного исхода выше у лиц с делецией, по сравнению с теми, у кого присутствуют исследуемые гены. ОР в работе представлен в виде значения и 95% доверительного интервала (ДИ) для значения. Кривые выживаемости построены по актуальному методу Каплана-Мейера. Под бессобытийной выживаемостью понимали временной интервал от момента постановки диагноза до наступления одного из следующих событий: смерть в индукции, смерть при отсутствии ответа на терапию, смерть в ремиссии, рецидив, развитие вторичной опухоли. Сравнение двух кривых выживаемости было проведено с использованием логрангового критерия. Для оценки влияния нескольких независимых факторов на характер кривой выживаемости использована модель пропорционального риска по Коксу. Различия расценивались как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

Анализ проводился на персональном компьютере с использованием пакетов статистических программ NCSS&PASS 2002.

Результаты исследования. При лечении по протоколам ALL-BFM 90 и ALL-MB 91 ремиссии достигали практически с одинаковой частотой как пациенты, имевшие делецию гена *ГСТМ1*, так и с *ГСТМ1*-позитивным генотипом. В табл. представлена зависимость результатов лечения от полиморфизма гена *ГСТМ1*. В группе детей, имеющих делецию гена *ГСТМ1*, рецидивы развивались почти в 1,5 раза реже по сравнению с *ГСТМ1*-позитивным генотипом: 19,8 и 33,9%, соответственно ( $p=0,03$ ). ОР=0,58 [95% ДИ: 0,35-0,99].

Таблица

Результаты лечения пациентов с ОЛЛ в зависимости от полиморфизма гена *ГСТМ1*

Показатель	Делеция гена <i>ГСТМ1</i> , n=116	<i>ГСТМ1</i> -позитивный генотип, n=56	p
Смерть в индукции	4 (3,4%)	0	0,09
Нет ответа на терапию	0	2 (3,6%)	0,63
Достигли ремиссии	112 (96,6%)	54 (96,4%)	0,65
Рецидив	23 (19,8%)	19 (33,9%)	0,03*
Смерть в ремиссии	2 (1,7%)	3 (5,4%)	0,18
Вторичная опухоль	3 (2,6%)	0	0,23
Потеря из-под наблюдения	2 (1,7%)	1 (1,8%)	0,97
Полная продолжительная ремиссия	82 (70,7%)	32 (57,1%)	0,11

\* - различия статистически достоверны

В группу детей с делецией гена *GSTT1* вошло 33 пациента, с *GSTT1*-положительным генотипом — 139. У детей с делецией гена *GSTT1* рецидивы развились в 12,1% случаев, что более чем в 2 раза реже по сравнению с группой детей, у которых отсутствовал ген *GSTT1* — 28,8% случаев ( $p=0,002$ ),  $OR=0,36$  [95% ДИ: 0,26-0,49]. Наибольшие различия получены при сравнении пациентов с ОЛЛ, имеющих двойной нулевой генотип с группой, в которой присутствовали ген *GSTM1* и/или ген *GSTT1*. В группе с двойным нулевым генотипом рецидив ОЛЛ зафиксирован только у 1 больного (5,6%), тогда как в группе сравнения, у пациентов которой присутствовал хотя бы один из исследуемых генов, рецидивы развились у 41 человека (26,6%) ( $p=0,004$ )  $OR=0,65$  [95% ДИ: 0,46-0,95].

В группе с делецией гена *GSTM1* 8-летняя бессобытийная выживаемость, при минимальном сроке наблюдения 6 месяцев, составила 69%, а в группе с *GSTM1*-положительным генотипом — 52% ( $p=0,03$ ). Медиана наблюдения пациентов с ОЛЛ, имеющих делецию гена *GSTM1*, составила 4,11 года, для больных с *GSTM1*-положительным генотипом — 3,95 года.

На рис. 2 представлена 8-летняя бессобытийная выживаемость детей с ОЛЛ в зависимости от полиморфизма гена *GSTM1*. Минимальный срок наблюдения — 6 месяцев. Безрецидивная выживаемость в группе с делецией гена *GSTM1* составила 69%, что достоверно выше, по сравнению с группой детей, имеющих *GSTM1*-положительный генотип — 52% ( $p=0,03$ ). Медиана наблюдения для детей с делецией гена *GSTM1* — 4,11 года, для имеющих *GSTM1*-положительный генотип — 3,95 года.

В группе детей, имеющих делецию гена *GSTT1*, 8-летняя бессобытийная выживаемость составила 76% (медиана наблюдения 3,90 года), в группе с *GSTT1*-положительным генотипом — 62% (медиана наблюдения 4,06 года). Различия между сравниваемыми группами статистически достоверны ( $p=0,02$ ). Величина 8-летней безрецидивной выживаемости в исследуемых группах составила 75 и 60%, соответственно ( $p=0,02$ ). Минимальный срок наблюдения во всех группах — 6 месяцев (рис 3).

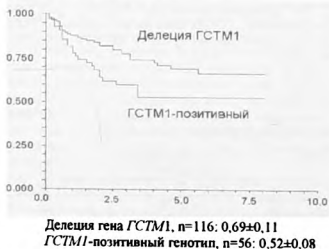


Рис. 2. Зависимость бессобытийной выживаемости детей с ОЛЛ от полиморфизма гена *GSTM1*

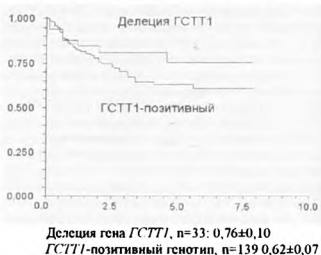


Рис. 3. Зависимость бессобытийной выживаемости детей с ОЛЛ от полиморфизма гена *GSTT1*

На рис. 4 представлена 8-летняя бессобытийная выживаемость в группах с двойным нулевым генотипом и без него. Минимальный срок наблюдения — 6 месяцев. У пациентов с ОЛЛ, имевших двойной нулевой генотип, бессобытийная выживаемость составила 79% (медиана наблюдения 4,01 года), а в группе сравнения — 61% (медиана наблюдения 3,97 года) ( $p=0,02$ ).



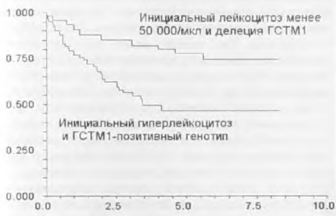
Рис. 4. Зависимость бессобытийной выживаемости детей с ОЛЛ от двойного нулевого генотипа

На основании полученных данных, а также принимая во внимание, что общая 8-летняя выживаемость выше у пациентов с делециями генов *GSTM1* и/или *GSTT1*, и что количество пациентов, находящихся в полной продолжительной ремиссии выше в группах с делециями генов *GSTM1* и/или *GSTT1*, можно утверждать, что делеции *GSTM1*, *GSTT1* и двойной нулевой генотип связаны с благоприятным прогнозом ОЛЛ у детей, лечившихся по протоколам ALL-BFM 90 и ALL-MB 91.

Для решения вопроса является ли полиморфизм исследуемых генов самостоятельным прогностическим фактором ОЛЛ у детей, нами проведен углубленный мультифакторный анализ. В его основу положено сравнение влияния на результаты лечения

ОЛЛ различных комбинаций генов, кодирующих *GSTM1* и *GSTT1*, и инициальных факторов риска ОЛЛ.

Вначале мы сравнили комбинацию 2 благоприятных факторов (делеция гена *GSTM1* и низкого инициального лейкоцитоза) с 2-мя неблагоприятными (наличие гена *GSTM1* и инициальный гиперлейкоцитоз более 50000/мкл). При этом 8-летняя бессобытийная выживаемость в первой группе составила 75% (медиана наблюдения 3,91 года), во второй группе она была достоверно ниже — 47% (медиана наблюдения 3,22 года) ( $p=0,002$ ). Минимальный срок наблюдения — 6 месяцев (рис. 5). Также в первой группе достоверно реже развивались рецидивы — 14,9 и 37,5%, соответственно ( $p=0,001$ ). ОР=0,57 [95% ДИ: 0,42-0,77].



Инициальный гиперлейкоцитоз и *GSTM1*-положительный генотип  $n=16$ ;  $0,47\pm 0,06$   
Инициальный лейкоцитоз менее 50 000/мкл и делеция *GSTM1*  $n=107$ ;  $0,75\pm 0,12$

Рис. 5. Бессобытийная выживаемость пациентов с ОЛЛ при сочетании инициального гиперлейкоцитоза с *GSTM1*-положительным генотипом и инициального лейкоцитоза менее 50 000/мкл с делецией гена *GSTM1*.

После этого мы сравнили комбинацию благоприятного фактора с неблагоприятным: в одной группе было сочетание делеции гена *GSTM1* с инициальным гиперлейкоцитозом, в другой — комбинация *GSTM1*-положительного генотипа с инициальным лейкоцитозом менее 50 000/мкл. Минимальный срок наблюдения — 6 месяцев. В первой группе бессобытийная выживаемость составила 63% (медиана наблюдения 3,75 года), во второй — 53% (медиана наблюдения 3,94 года). И в этом случае пациенты с делецией гена *GSTM1* имели лучшие показатели выживаемости, правда различия не были статистически достоверны ( $p=0,30$ ).

Ещё одним инициальным фактором риска ОЛЛ у детей является поражение ЦНС. 8-летняя бессобытийная выживаемость в группе детей без поражения ЦНС, имеющих делецию гена *GSTM1*, составила 60% (медиана наблюдения 3,71 года), в группе с нейрорлейкемией и *GSTM1*-положительным генотипом — 51% (медиана наблюдения 2,52 года) ( $p=0,02$ ). Минимальный срок наблюдения — 6 месяцев.

При сравнении других комбинаций генов, кодирующих *GST*, с инициальными факторами риска ОЛЛ у детей статистически значимых различий не получено.

При проведении многофакторного анализа (модель пропорционального риска по Коксу) было выявлено, что делеция *GSTM1* является независимым и достоверным фактором повышения бессобытийной выживаемости детей с ОЛЛ ( $p=0,029$ ). Для других генотипов *GST* подобной связи не выявлено.

**Выводы и их обсуждение.** Делеция генов *GSTM1*, *GSTT1*, а также двойной нулевой генотип связаны с благоприятным прогнозом острого лимфобластного лейкоза у детей при терапии по протоколам ALL-BFM 90 и ALL-MB 91: у детей с делециями исследованных генов реже развиваются рецидивы и увеличивается продолжительность бессобытийной выживаемости.

Делеция гена *GSTM1* является независимым фактором, увеличивающим бессобытийную выживаемость детей с острым лимфобластным лейкозом при терапии по протоколам ALL-BFM 90 и ALL-MB 91.

Наши данные частично совпадают с результатами, свидетельствующими о том, что делеции генов *GSTM1* и *GSTT1* снижают риск развития рецидивов при лечении по протоколам ALL-BFM 86 и ALL-BFM 90 (Stanulla M. et al., 2000).

Таким образом, считаем, что исследование полиморфизма генов *GST* является важным диагностическим мероприятием в комплексе лабораторных исследований, проводимых у детей с ОЛЛ. Данный лабораторный тест может дать ценную информацию о вероятности развития рецидива, что позволяет изначально выделить группу повышенного риска — детей, в геноме которых присутствуют гены *GSTM1* и *GSTT1*.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Полиморфизм гена *GSTM1* в группах предрасположенности и резистентности к раку лёгкого / Е.В. Белогузова, А.В. Того, Т.В. Кондратьева и др. // Вопросы онкологии. — 2000. — Т. 46, №5. — С. 549-554.
2. Цаур Г.А. К вопросу о частоте встречаемости делеции глутатион-S-трансфераз M1 и T1 у здоровых детей и детей с острым лимфобластным лейкозом, проживающих в Свердловской области / Г.А. Цаур // Вестник Уральской государственной медицинской академии. — 2003. — №12. — С. 113-114.
3. Genotypes of the glutathione S-transferase superfamily do not correlate with outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia / A. Sala, M. Lanciotti, M.G. Valsecchi et al. // Leukemia. — 2003. — Vol.7. — P.981-983.
4. Glutathione S-transferase genotypes, genetic susceptibility, and outcome of therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia / S. Davies, S. Bhatia, J. Ross et al. // Blood. — 2002. — Vol.100. — P.67-71.
5. Glutathione S-transferase GSTT1 genotypes and susceptibility to cancer: studies of interactions with

- GSTM1 in lung, oral, gastric and colorectal cancers / M. Deakin, J. Elder, C. Hendrickse et al. // *Carcinogenesis*. — 1996. — Vol.17. — P.881-884.
6. Glutathione S-transferase M1 null genotype: lack of association with tumour characteristics and survival in advanced breast cancer / S. Lizard-Nacol, B. Couderc, P. Colosset, et al. // *Breast Cancer Research*. — 1999. — Vol.1, N1. — P.81-87.
  7. Increased risk for myelodysplastic syndromes in individuals with glutathione transferase theta 1 (GSTT1) gene defect / H. Chen, D. Sandler, J. Taylor et al. // *Lancet*. — 1996. — Vol.347. — P.295-297.
  8. Landi S. Mammalian class theta GST and differential susceptibility to carcinogens: a review. / *S. Landi // Mutat. Res.* — 2000. — Vol.463. — P. 247-283.
  9. Polymorphisms at the glutathione S-transferase GSTM1, GSTT1 and GSTP1 loci: risk of ovarian cancer by histological subtype / A. Spurdic, P. Webb, D. Purdie et al. // *Carcinogenesis*. — 2001. — Vol.22. — P.67-72.
  10. Polymorphisms in genes encoding drugs and xenobiotic metabolizing enzymes, DNA repair enzymes, and response to treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia / M. Krajcinovic, D. Labuda, G. Moghrabi, J. Champagne, D. Sinnett // *Clinical cancer research*. — 2002. — Vol.8. — P.802-810.
  11. Polymorphisms within glutathione S-transferase genes (GSTM1, GSTT1, GSTP1) and risk of relapse in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: a case-control study / M. Stanulla, M. Schrappe, A. Brechlin, M. Zimmermann, K. Welte // *Blood*. — 2000. — Vol.95. — P.1222-1228.
  12. Pui C. Acute lymphoblastic leukemia in children / *C. Pui // Curr. Opin. Oncol.* — 2000. — N12. — P.3-12.
  13. Susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia: influence of CYP1A1, CYP2D6, GSTM1, and GSTT1 genetic polymorphisms / M. Krajcinovic, D. Labuda, C. Richer, S. Karimi, D. Sinnett // *Blood*. — 1999. — Vol.93. — P.1496-1501.
  14. The GSTM1 and GSTT1 genetic polymorphisms and susceptibility to acute lymphoblastic leukemia in children from north Portugal / S. Alves, A. Amorim, F. Ferreira, L. Norton, M. Prata // *Leukemia*. — 2002. — Vol.16. — P.1565-1567.

С.Е. Чашина, Т.Е. Мазянина

#### ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА РЕАФЕРОН-ЕС-ЛИПИНТ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЭНТЕРОКОЛИТОВ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

Уральская государственная медицинская академия  
МУ «Городская детская больница № 11»

Острые кишечные инфекции у детей первого года, в силу анатомо-физиологических особенностей, имеют склонность к затяжному течению. Основным этиологическим фактором являются так называемые условно-патогенные микроорганизмы или оппортунисты, которые в связи с низкой иммуногенностью, способностью накапливаться макрофагами нередко формируют длительное бактерионосительство. Продолжительность острого периода, цикличность, тяжесть заболевания, сроки освобождения организма от патогенов во многом определяются исходным состоянием и адекватностью иммунного ответа на внедрение возбудителя. Многочисленными исследованиями иммунного статуса при ОКИ [1, 2, 4] установлены нарушения в системе как специфической, так и неспецифической резистентности организма. В клинической практике при лечении инфекционных энтероколитов для коррекции иммунологических нарушений и повышения резистентности организма используются различные препараты как специфического, так и неспецифического действия, стимулирующие выработку антител, механизмы местного иммунитета, процессы репарации и обладающие антибактериальной активностью [2, 4, 5]. В последние годы стали использовать рекомбинантные интерфероны (виферон, кипферон в свечах, реаферон в микроклизмах, энталферон в таблетках). При использовании этих препаратов усиливается активность естественных киллеров, Т-хелперов, фагоцитарная активность, интенсивность дифференцировки В-лимфоцитов, что приводит к ингибированию и элиминации возбудителей ОКИ, предупреждению затяжного течения и осложнений [3]. Реаферон-ЕС-липинт («Вектор-Медика», Новосибирск, Россия) содержит 500000 МЕ основного препарата, лецитин 75мг, холестерин 10мг, витамин Е 10мг и С 15мг, сахарозу, являясь липосомальной формой, улучшает его реабсорбцию на поверхности и проникновение внутрь эпителиальных клеток. Естественный путь введения — через рот — делает препарат удобным в педиатрической практике.

Цель исследования: оценить клиническую эффективность Реаферона-ЕС-липинта липосомального при инфекционных энтероколитах у детей первого года жизни.

Материалы и методы исследования. Исследования проводились в отделении диагностики ОКИ инфекционного корпуса МУ ГДБ №11 г. Екатеринбург. Под наблюдением находилось 32 ребенка в возрасте 1-3 мес. 15 детей в комплексной терапии получали реаферон-ЕС-липинт (I группа), 17 детей составили контрольную группу (II группа). Этиология инфекционного энтероколита была представлена условно-патогенными бактериями: клебсиеллезная инфекция составила 50, стафилококковая — 14%, в остальных случаях — proteus, enterobacter, acinetobacter, E. Coli с гемолитическими свойствами. При постановке этиологического диагноза учитывали многократность и массивность высева одного и того же возбудителя, наличие у него гемолитических свойств и антибиотикорезистентности, отсутствие патогенных возбудителей. Биохимические анализы проводили общепринятыми методами. Иммунный статус исследовали с помощью моноклональных антител методом проточной цитометрии, иммуноглобулины сыворотки крови определялись методом радиальной иммунодиффузии в агаре по G. Mancini. Для характеристики фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов и бактерицидной активности лейкоцитов использовался метод, разработанный в лаборатории клинической иммунологии Минздрава РФ. Вышеле-