

- 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. Colosest, 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 фор-

мируют 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, энгальферон 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, витамины 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, acetinobacter, 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-

рчисленные тесты выполнены сотрудниками городского Центра лабораторной диагностики болезней матери и ребенка г. Екатеринбурга (главный врач – проф. Я.Б. Бейкин).

Математическое обследование исследования проводили с использованием пакета прикладных программ "Statistica for Windows", версия 6.

В сравниваемых группах матери всех детей имелиотягощенный акушерский анамнез, в 57% случаев выявлялась урогенитальная инфекция (урсаплазмоз, хламидиоз, герпес и др.). На грудном вскармливании находилось 65% детей. Заболевание протекало на фоне недоношенности и гипотрофии в 50% случаев, у всех детей имело место в той или иной форме перинатальное поражение нервной системы. Легкая форма болезни наблюдалась у 7,4%, среднетяжелая – у 67,2% и тяжелая – у 25,4%. Длительность диарей до поступления в стационар составила в среднем 32,07±5,4 дня, у 57% детей сохранялась желтуха более 30 дней.

Все больные получали общепринятую терапию, включающую этиотропные препараты, регидратацию, ферменты, биопрепараты. Детям I группы проводили курс реаферона-ЕС-липнита одновременно с этиотропной терапией в дозе 125 тыс. МЕ однократно, за 30 мин до еды, перорально, в течение 5 дней.

Результаты и обсуждение. Анализируя среднюю продолжительность основных клинических симптомов, в сравниваемых группах больных, было установлено, что при включении в терапию реаферона-ЕС-липнита имеет место достоверное укорочение продолжительности диарейного синдрома, инфекционного токсикоза, лихорадки, желтухи, гепатомегалии ( $p<0.05$ ). Различия в средней продолжительности срыгиваний, болевго синдрома и сниженного аппетита были статистически недостоверными ( $p>0.05$ ) (табл. 1).

Следует отметить, что больные поступили в стационар в поздние сроки заболевания. Несмотря на длительный диарейный синдром, основными причинами госпитализации явились пролонгированная желтуха, нарастание инфекционного токсикоза, учащение срыгиваний и остановка или убыль массы. Действи-

тельно, для спорадических случаев условно-патогенных инфекций характерно постепенное развитие болезни, в отличие от внутрибольничных вспышек, когда у детей клиника развивается молниеносно. В то же время длительная диарея приводит к нарушениям процессов всасывания эссенциальных нутриентов, формированию гипотрофии, анемии и других алиментарнозависимых состояний, которые усугубляют течение инфекционного процесса.

У больных испытываемой группы к 5 дню лечения снизился уровень билирубина с  $53,16\pm 14,74$  до  $16,78\pm 3,53$  ( $p<0.01$ ). АСТ – с  $0,76\pm 0,10$  до  $0,47\pm 0,04$  ( $p<0.03$ ), АЛТ – с  $0,52\pm 0,05$  до  $0,32\pm 0,03$  ( $p<0.08$ ), щелочной фосфатазы – с  $5,78\pm 0,52$  до  $4,20\pm 0,49$  ( $p<0.002$ ). В контрольной группе детей нормализация биохимических показателей крови наступила к 8 дню лечения.

Влияние реаферона-ЕС-липнита на иммунологические показатели у больных ОКИ представлено в табл.2. (I – до лечения, II – после лечения, \*  $p<0.05$ ).

Стартовые иммунологические параметры у детей обеих групп отражают лимфопению, Т-, В-, CD4-лимфопению ( $p<0.05$ ), низкий уровень IgA, а также снижение фагоцитарной активности нейтрофилов ( $p<0.05$ ). В результате проведенного курса лечения испытуемым препаратом достоверно увеличился показатель лимфоцитов, В-, CD8-лимфоцитов, НК-клеток, IgA, а также произошло нарастание внутриклеточного киллинга (бактерицидная активность лейкоцитов, активность фагоцитоза нейтрофилами и моноцитами).

Анализ парных корреляционных связей показал прямую зависимость бактерицидной активности от параметров лейкоцитов ( $r=0,98$ ,  $p<0.05$ ), нейтрофилов ( $r=0,84$ ,  $p<0.05$ ), моноцитов ( $r=0,56$ ,  $p<0.05$ ), CD8-лимфоцитов ( $r=0,58$ ,  $p<0.05$ ), фагоцитарной активности нейтрофилов ( $r=0,81$ ,  $p<0.05$ ), а также от уровня общего белка крови ( $r=0,99$ ,  $p<0.05$ ). Причем на фоне лечения реафероном-ЕС-липнитом зависимость бактерицидной активности усилилась от параметров нейтрофилов ( $r=0,92$ ,  $p<0.05$ ), CD8-лимфоцитов ( $r=0,65$ ,  $p<0.05$ ), фагоцитарной активности нейтрофилов ( $r=0,93$ ,  $p<0.05$ ).

Таблица 1

Средняя продолжительность клинических симптомов ОКИ у детей, в зависимости от проводимой терапии (в днях)

Симптомы	Продолжительность в днях	
	I группа (n=15)	II группа (n=17)
Инфекционный токсикоз	2,85±0,43	4,16±0,19*
Сниженный аппетит	2,71±0,30	3,02±0,19
Лихорадка	2,21±0,63	2,75±0,25*
Срыгивания и рвота	1,64±0,57	1,72±0,12
Боли в животе	2,10±1,15	2,32±0,22
Диарейный синдром	4,42±0,40	6,35±0,36*
Желтуха	3,28±0,91	4,75±0,42*
Гепатомегалия	2,52±0,59	4,12±0,39*

\* -  $p<0.05$

Иммунологические показатели у больных инфекционным энтероколитом

Иммунологические параметры		M±m	
		I группа (n=15)	II группа (n=17)
Лейкоциты x 10 <sup>9</sup>	I	7,73±1,18	7,69±1,15
	II	8,76±0,86	7,76±0,86
Эозинофилы x 10 <sup>9</sup>	I	0,31±0,06	0,34±0,06
	II	0,14±0,23	0,24±0,25
Нейтрофилы x 10 <sup>9</sup>	I	1,73±0,27	1,83±0,29
	II	2,92±0,60	2,12±0,62
Лимфоциты x 10 <sup>9</sup>	I	4,88±1,01	4,67±1,21
	II	5,78±0,51*	5,08±0,55
Моноциты x 10 <sup>9</sup>	I	0,78±0,16	0,73±0,164
	II	0,74±0,08	0,42±0,08*
CD3-лимфоциты x 10 <sup>9</sup>	I	3,47±0,32	3,41±0,22
	II	3,79±0,30	3,69±0,38
CD20-лимфоциты x 10 <sup>9</sup>	I	1,30±0,2	1,28±0,23
	II	1,69±0,23*	1,67±0,21*
CD4-лимфоциты x 10 <sup>9</sup>	I	2,58±0,24	2,51±0,22
	II	2,68±0,25	2,63±0,21
CD8-лимфоциты x 10 <sup>9</sup>	I	0,81±0,09	0,61±0,12
	II	0,97±0,09*	0,67±0,09
NK-клетки x 10 <sup>9</sup>	I	0,42±0,1	0,39±0,12
	II	0,56±0,10*	0,42±0,19
IgM г/л	I	0,68±0,13	0,65±0,18
	II	0,81±0,10	0,76±0,15
IgG г/л	I	3,56±0,75	3,51±0,45
	II	3,72±0,31	3,75±0,34
IgA г/л	I	0,10±0,01	0,13±0,01
	II	0,27±0,02*	0,25±0,02*
АФ моноцитов x 10 <sup>9</sup> /л	I	0,55±0,03	0,56±0,05
	II	0,67±0,06*	0,61±0,06
АФ нейтрофилов x 10 <sup>9</sup> /л	I	2,25±0,20	2,20±0,190
	II	2,65±0,26*	2,45±0,20
Бактерицидная активность лейкоцитов	I	27,62±3,41	25,82±3,11
	II	32,82±4,02*	29,78±3,12

Итак, применение препарата Реаферон-ЕС-липид липосомальный у детей, больных инфекционным энтероколитом, привело к статистически значимому уменьшению длительности диареи, жстухи, инфекционного токсикоза. На фоне лечения стабилизировались биохимические показатели крови. Динамика иммунологических параметров, коррелятивные связи между бактерицидной активностью, фагоцитарной активностью и клеточными элементами подтверждают роль реаферона в повышении фагоцитарной активности макрофагов, в усилении цитотоксического действия лимфоцитов на клетки-мишени, что приводит к элиминации или ингибированию условно-патогенных микроорганизмов и, в конечном итоге, предупреждению затяжного течения и осложнений.

Таким образом, можно рекомендовать применение препарата Реаферон-ЕС-липид липосомальный в комплексной терапии инфекционных энтероколитов у детей раннего возраста с целью интенсификации этиопатогенетической терапии, предупреждения развития вторичной иммунной недостаточности и бактерионосительства.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Воротиныцева Н.В. Острые кишечные инфекции у детей / Н.В. Воротиныцева, Л.Н. Мазанкова. – М.: Медицина, 2001. – 480с.
2. Карпова Н.В. Клинико-иммунологические различия при кишечных инфекциях у новорожденных детей: Автореф. дисс. ....к.м.н. – Свердловск, 1984.
3. Мескина Е.Р. Применение рекомбинантных альфа-2-интерферонов в лечении ОКИ различной этиологии у детей раннего возраста: Автореф. дисс. ....к.м.н. – М., 1996.
4. Чащина С.Е. Клинико-иммунологические особенности острых инфекционных энтероколитов у детей раннего возраста: Автореф. дисс. ....к.м.н. – Свердловск, 1990.
5. Фомина В.В. Сравнительная оценка эффективности энтерола и бифирма в комплексной терапии больных с острыми кишечными инфекциями // Внедрение лабораторно-диагностических технологий в практику здравоохранения: Сб. науч. работ / Под ред. проф. В.В. Фомина. – Екатеринбург, 2000.