



Обоснование иммунотерапии острой кишечной инфекции инвазивного типа с использованием альфа-интерферона у детей первых месяцев жизни с кишечными дисфункциями

Мескина Е.Р.¹ • Русанова Е.В.¹

Мескина Елена Руслановна – д-р мед. наук, профессор, руководитель детского инфекционного отделения¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–7, Российская Федерация.
Тел.: +7 (499) 269 24 01.
E-mail: meskinaelena@rambler.ru

Русанова Елена Владимировна – канд. мед. наук, заведующая лабораторией клинической микробиологии¹

Актуальность. Острые кишечные инфекции у детей – весомая медико-социальная проблема во всем мире. Использование иммунотропной терапии может способствовать снижению частоты постинфекционных функциональных кишечных расстройств у пациентов с коморбидными состояниями. **Цель** – оценить эффективность человеческого рекомбинантного альфа-2b-интерферона, назначенного в остром периоде острой кишечной инфекции инвазивного типа у детей первых месяцев жизни, страдающих функциональными кишечными расстройствами. **Материал и методы.** Проведено открытое рандомизированное (методом конвертов) проспективное исследование в двух параллельных группах. В исследование включены 59 детей первых месяцев жизни на грудном вскармливании, имеющих кишечные дисфункции в анамнезе, госпитализированных в инфекционный стационар. Изучена эффективность рекомбинантного альфа-2b-интерферона, назначенного в суппозиториях в дозе 150 000 МЕ дважды в день курсом на 10 дней. Дети наблюдались в катамнезе в течение 25–55 дней. Определено общее содержание углеводов в фекалиях, исследована фекальная микрофлора двумя методами: бактериологическим и газожидкостной хроматографии

с определением короткоцепочечных жирных кислот. **Результаты.** Отсутствие эффекта общепринятой терапии наблюдалось у 63,3% пациентов (95% доверительный интервал (ДИ) 43,9–80,0%). Назначение альфа-2b-интерферона сокращало риск неэффективного лечения к 14-му дню на 32% (95% ДИ 9–56%) и риск персистирующей более месяца диареи на 29% (95% ДИ 5–53%). У получавших интерферон через 25–55 дней катамнеза выраженность воспалительной реакции была меньше, концентрации изоформ короткоцепочечных жирных кислот – ниже. **Заключение.** Иммунотропная терапия с использованием рекомбинантного альфа-2b-интерферона представляется перспективным направлением совершенствования комплексного лечения острых кишечных инфекций инвазивного типа у детей первых месяцев жизни с кишечными дисфункциями в анамнезе, так как снижает риск развития постинфекционных кишечных нарушений.

Ключевые слова: младенцы, функциональные кишечные расстройства, острая кишечная инфекция инвазивного типа, альфа-2b-интерферон, короткоцепочечные жирные кислоты

doi: 10.18786/2072-0505-2015-42-87-95

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Острые кишечные инфекции (ОКИ) у детей – весомая медико-социальная проблема во всем мире, решение которой сопряжено со снижением летальности, непосредственных экономических затрат на лечение, а также частоты таких последствий заболевания, как отставание в развитии и постинфекционные функциональные расстройства [1].

Систематизация результатов большого числа экспериментальных и клинических исследований подтвердила высокую согласованность эффекта и специфичность причинно-следственной связи ОКИ различной этиологии и постинфекционного синдрома раздраженного кишечника [2]. Предикторами его развития являются женский пол, детский возраст (у детей микробиота менее стабильна), продолжительность инфекции (вероятность возникновения постинфекционного синдрома раздраженного кишечника увеличивается по крайней мере вдвое, если диарея сохраняется более чем 1 неделю), необходимость назначения антибактериального лечения, лихорадка, выраженная воспалительная реакция [2, 3]. Постулируется патогенетическая корреляция постинфекционных дисфункций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), абдоминальной боли и синдрома избыточного бактериального роста [4]. Последние научные данные свидетельствуют о том, что при кишечных расстройствах, возникших после ОКИ, явного повреждения слизистой оболочки не наблюдается, но обнаруживается субклиническое воспаление, которое сопровождается повышенной кишечной проницаемостью. Такие изменения могут повлиять на нейрогуморальный ответ и висцеральную гиперчувствительность [5].

Ключевую роль в патогенезе развития постинфекционных кишечных расстройств играет микрофлора [6]. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, продукция кишечными бактериями значительных количеств короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) и других метаболитов вовлечены в генерацию функциональных симптомов диспепсии посредством стимуляции продукции гормонов и медиаторов ЖКТ [7]. Кроме того, высокие концентрации КЖК, в частности бутирата, регулируют экспрессию генов вирулентности энтеропатогенов и могут оказывать супрессивное влияние на иммунную систему [8, 9], снижая колонизационную резистентность.

Еще одной актуальной педиатрической проблемой представляются кишечные дисфункции (колики, срыгивания, нарушения характера

стула), которые регистрируются у трети современных младенцев [10]. Будучи следствием взаимодействия множества молекулярных патофизиологических процессов и главным образом нарушения моторной функции ЖКТ, они неизбежно приводят к дисбиозу и иммунной дезадаптации, что в свою очередь обуславливает повышенную вероятность развития ОКИ и других инфекций [11]. Длительные дисбиотические нарушения в младенчестве ассоциированы с риском диабета, ожирения, язвенного колита во взрослой жизни [11].

Учитывая вышесказанное, следует полагать, что ОКИ, особенно воспалительного характера, могут значительно усугублять проблему. Именно поэтому исходы ОКИ и поиск средств, позволяющих влиять на состояние кишечной экосистемы, у детей первых месяцев жизни, страдающих функциональными расстройствами ЖКТ, должны быть объектом пристального изучения.

Цель настоящего исследования – оценить эффективность человеческого рекомбинантного альфа-2b-интерферона, назначенного в остром периоде ОКИ инвазивного типа у детей первых месяцев жизни, страдающих функциональными расстройствами ЖКТ.

Материал и методы

Проведено открытое рандомизированное (методом конвертов) проспективное исследование в двух параллельных группах. Критериями включения пациентов в исследование были: возраст меньше 6 месяцев, инвазивный тип ОКИ, жалобы на кишечные дисфункции в анамнезе (колики и нарушения характера стула), грудное вскармливание, госпитализация в стационар, подписание законными представителями детей информированного согласия. Исследование завершили 59 детей (из них 61% в возрасте до 3 месяцев). У всех (100%) пациентов в анамнезе отмечались кишечные нарушения (колики, жидкий или неустойчивый стул, запор), регистрировавшиеся с первых недель жизни в 62,7% случаев. Диагностика младенческих кишечных расстройств соответствовала Римским критериям III [12]. Несмотря на возраст, 28,8% пациентов ранее уже болели острыми инфекциями, в том числе 8,5% лечились в стационаре, 12% получали антибактериальную терапию. Сопутствующие заболевания были диагностированы у подавляющего большинства детей (83%); преобладала острая респираторная вирусная инфекция (37,2%), но нередко регистрировались атопический дерматит (27,1%), кандидоз слизистых



и кожи (23,7%), пиелонефрит или инфекция мочевыводящих путей (16,9%).

Диагностика ОКИ проведена в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения [13]. Клиническое состояние пациентов, включенных в исследование, характеризовалось умеренными проявлениями интоксикации (6,8%). Гипогидратацию и гемодинамические нарушения регистрировали в единичных наблюдениях, но рвоту и срыгивания – в 44%. Состояние пациентов было нарушенным за счет выраженного беспокойства на фоне колик (52,5%) и вздутия живота (83%). У всех детей фекалии были жидкими, в них присутствовали патологические примеси, свойственные колиту. Гемоколит развился в 34% случаев. У всех пациентов ОКИ протекала на фоне выраженного синдрома мальабсорбции углеводов, их среднее общее содержание в фекалиях составило $1,0 \pm 0,09\%$.

У одного больного при бактериологическом обследовании был установлен диагноз сальмонеллеза (*S. enteritidis*), у 33,9% пациентов этиологией инфекции считали условно-патогенные бактерии (на основании их количественного выделения). В 27,1% наблюдений в момент госпитализации в стационар в полимеразной цепной реакции в режиме реального времени был подтвержден смешанный вирусно-бактериальный характер инфицирования (в том числе обнаруживались ротавирусы А – в 17% случаев, норовирусы, аденовирусы и одновременно два вируса – по 3,4% случаев).

Дети получали общепринятое в стационаре лечение, а именно: дозированное питание, оральную регидратацию, смектит диоктаэдрический, антибактериальную терапию (78%), пробиотики (Бифидумбактерин форте или Аципол). Фермент лактаза в лечении детей не использовался.

Рекомбинантный человеческий альфа-2b-интерферон (Виферон-1)¹ был назначен в первый день госпитализации в стационар в составе комплексной терапии 29 пациентам по 1 суппозиторию 2 раза в день в течение 10 дней. Дети из группы сравнения (n=30) препарат альфа-2b-интерферона не получали. Сравнимые группы были сопоставимы по всем анамнестическим данным и клиническим характеристикам заболевания (табл. 1). Среднее содержание углеводов в сравниваемых группах было равнозначно высоким ($0,94 \pm 0,13$ и $1,0 \pm 0,13\%$ соответственно, $p > 0,05$).

Комплекс обследования включал: клиническое наблюдение в стационаре и в катамнезе на протяжении 28–55 дней после выписки из него, копроцитологическое обследование и исследование состояния кишечной микрофлоры классическим бактериологическим методом [14] и методом газожидкостной хроматографии с определением КЖК [15]. Пациенты обследовались дважды – в момент госпитализации в стационар и после окончания катамнеза.

Статистический анализ результатов исследования был проведен с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2003, STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США) [16]. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для оценки эффекта терапии рассчитаны критерии риска пользы и вреда: частота исходов в группе лечения и контроля и отношение рисков события в сравниваемых группах, сокращение относительного риска, сокращение абсолютного риска, число больных, которых нужно лечить, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход, отношение шансов события к отсутствию шансов события в сравниваемых группах [17]. Оценка суждений проведена с расчетом 95% доверительных интервалов (95% ДИ).

Результаты и обсуждение

Результаты наблюдения пациентов позволили установить, что к 10-му дню лечения в стационаре ликвидация стула были достигнуты у 52 и 33% пациентов группы приема альфа-2b-интерферона и контрольной группы соответственно (критерий χ^2 : $p = 0,153$). В случае достижения нормализации стула достоверно значимых различий сроков ликвидации кишечного синдрома в сравниваемых группах не выявлено ($6,8 \pm 1$ и $7,8 \pm 1$ день соответственно; t-критерий Стьюдента: $p > 0,05$). Однако к 14-му дню наблюдения у получавших альфа-2b-интерферон эффективность лечения оказалась более высокой и составила 69% против 36,7% в группе сравнения (критерий χ^2 : $p = 0,013$). Использование альфа-2b-интерферона в комплексном лечении сокращало риск неэффективного лечения к 14-му дню на 32%, повышая шанс у конкретного пациента в 2,5 раза (табл. 2).

У детей с пролонгацией диареи более 14 дней испражнения оставались жидкими (без статистической разницы между сравниваемыми группами: 28 и 47% соответственно, $p = 0,213$), но

¹ Виферон-1, суппозитории (ПУ № Р 000017/01, ООО «Ферон», Россия). Один суппозиторий содержит интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2b (1,5 × 10⁵ МЕ), мембраностабилизирующие компоненты – альфа-токоферола ацетат (0,055 г), аскорбиновую кислоту (0,015 г), основу.

**Таблица 1.**

Сравнительная характеристика групп детей первого полугодия жизни, получавших и не получавших альфа-2b-интерферон

Показатель	Частота регистрации*	
	группа приема альфа-2b-интерферона (n = 29)	группа сравнения (n = 30)
Возраст		
до 3 месяцев	16 (55,2)	20 (66,7)
от 3 до 6 месяцев	13 (44,8)	10 (33,3)
Отягощенное преморбидное состояние (всего):	29 (100)	30 (100)
неврологическая патология	11 (37,9)	9 (30,0)
пищевая и лекарственная аллергия в анамнезе	11 (37,9)	15 (50,0)
отягощенный акушерский анамнез матери	25 (86,2)	26 (86,7)
железодефицитная анемия	8 (27,6)	4 (13,3)
сочетание 3 и более факторов	11 (37,9)	10 (33,3)
Сопутствующие заболевания (всего):	24 (82,8)	25 (83,3)
острая респираторная вирусная инфекция	14 (48,3)	8 (26,7)
атопический дерматит	5 (17,2)	11 (36,7)
пиелонефрит	7 (24,1)	3 (10,0)
кандидоз слизистых	7 (24,1)	7 (23,3)
гнойно-воспалительные заболевания	–	2 (6,7)
Кишечные расстройства с первых недель жизни	20 (69,0)	17 (56,7)
Стационарное лечение в анамнезе	2 (7,7)	3 (10,3)
Кишечные дисфункции в анамнезе (всего):	29 (100)	30 (100)
жидкий стул	17 (58,6)	16 (53,3)
неустойчивый стул	7 (24,1)	7 (23,3)
запор	5 (17,2)	7 (23,3)
Антибактериальная терапия в анамнезе	4 (13,8)	3 (10,3)
Заболевания в течение месяца до госпитализации (всего):	8 (27,6)	9 (30,0)
в том числе острая респираторная вирусная инфекция	6 (20,7)	7 (23,3)
Энтероколит	12 (41,4)	12 (40,0)
Гастрэнтероколит	17 (58,6)	18 (60,0)
Антибактериальная терапия (всего):	22 (75,9)	24 (80,0)
энтеральная (всего):	20 (69,0)	21 (70,0)
в том числе нитрофураны	5 (17,2)	15 (50,0)
аминогликозиды	13 (44,8)	6 (20,0)
налидиксовая кислота	2 (6,9)	–
в том числе энтеральная + парэнтеральная	12 (41,4)	7 (23,3)
Пробиотик		
Бифидумбактерин форте	9 (42,9)	11 (36,7)
Аципол	21 (57,1)	19 (63,3)
Средний день болезни к началу лечения	4,7 ± 0,6	5,1 ± 1,0
Средний день первого обследования	5,7 ± 0,6	6,4 ± 1,2
Средний день обследования в катамнезе	28,1 ± 3,0	28,2 ± 2,7
Лихорадка	12 (41,4)	14 (46,7)
Среднее повышение температуры, °С	37,8 ± 0,3	37,4 ± 0,1
Средняя частота дефекаций, р/сут	7,0 ± 0,7	5,9 ± 0,4
Интоксикация	3 (10,3)	1 (3,3)
Рвота, срыгивания	15 (51,7)	11 (36,7)
Гемоколит	10 (34,5)	10 (33,3)
Жидкий характер испражнений	29 (100)	30 (100)
Колики	14 (48,3)	17 (56,7)
Метеоризм	22 (75,9)	27 (90,0)
Слизь в фекалиях	29 (100)	30 (100)
Зелень в фекалиях	20 (69,0)	23 (76,7)
Непереваренные комки в фекалиях	13 (44,8)	11 (36,7)

Для сравнения качественных признаков использован критерий χ^2 , для сравнения количественных – t-критерий Стьюдента; в таблице по всем сравниваемым показателям $p > 0,05$

*Данные представлены в виде абсолютного числа (n) количественных признаков и процента (%), среднего арифметического (M) качественных признаков и ошибки среднего ($\pm m$)

**Таблица 2.** Показатели эффективности лечения в зависимости от его вида

Показатель группы приема альфа-2b-интерферона и группы контроля	ЧИЛ, % (95% ДИ)	ЧИК, % (95% ДИ)	ОР	САР (95% ДИ)	СОР (95% ДИ)	ЧБНЛ (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)	p*
Снижение риска отсутствия нормализации стула к 14-му дню лечения	31,0 (15,2–50,8)	63,3 (43,9–80,0)	0,49	0,32 (0,09–0,56)	0,51 (0,10–0,73)	3,09 (1,77–12,2)	0,26 (0,09–0,77)	0,013
Снижение риска персистирующей диареи	27,6 (12,7–47,2)	56,7 (37,4–74,5)	0,49	0,29 (0,05–0,53)	0,51 (0,05–0,75)	3,44 (1,88–19,9)	0,29 (0,10–0,86)	0,024

ЧИЛ – частота исходов в группе лечения, ДИ – доверительный интервал, ЧИК – частота исходов в группе контроля, ОР – отношение рисков события в сравниваемых группах, САР – сокращение абсолютного риска, СОР – сокращение относительного риска, ЧБНЛ – число больных, которых нужно лечить, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход, ОШ – отношение шансов события к отсутствию шансов события в сравниваемых группах

* Использован критерий χ^2

у получавших альфа-2b-интерферон к 14-му дню наблюдения реже регистрировалась слизь в каловых массах (29 против 57%; критерий χ^2 : $p = 0,024$).

Результаты катамнеза позволяли судить о том, что влияние альфа-2b-интерферона сказывалось и в течение месяца после выписки из стационара. У пациентов из этой группы стойкая нормализация стула регистрировалась чаще (41,4 против 16,7%; критерий χ^2 : $p = 0,036$) за счет сокращения случаев персистирующей диареи (диареи длительностью более 14 дней [1]). Вместе с тем избежать волнообразного течения диареи после лечения альфа-2b-интерфероном не удалось. Повторные ухудшения стула после его нормализации регистрировались в 31 и 26,7% случаев соответственно ($p > 0,05$). Данные табл. 2 свидетельствуют: использование альфа-2b-интерферона в комплексном лечении детей первого полугодия жизни с кишечными дисфункциями в анамнезе снижает риск персистирующей

диареи на 29% (повышение абсолютного риска). У каждого 3–4-го пациента (число больных, которых нужно лечить, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход) шанс персистирующей диареи снижен, если в лечении используется альфа-2b-интерферон (отношение шансов < 1 , см. табл. 2).

Обращает внимание, что к 14-му дню эффективность общепринятого лечения ОКИ без использования иммунотропных препаратов у детей младше 6 месяцев с кишечными дисфункциями в анамнезе составляет всего 36,7%, почти у половины (43,6%) пациентов диарея имела персистирующий характер на протяжении месяца и более.

Отмечена элиминация условно-патогенных энтеробактерий, выделенных в остром периоде болезни, во всех наблюдениях в обеих группах. Высев других видов энтеробактерий и стафилококков по окончании катамнеза встречался с равной частотой (всего 62,1% наблюдений

Облигатные бактерии	Среднее содержание, lg КОЕ/г*		p†
	группа приема альфа-2b-интерферона (n = 29)	группа сравнения (n = 30)	
ОККП			
до лечения	7,2 ± 0,3	7,6 ± 0,3	0,066
после лечения	7,5 ± 0,3	8,3 ± 0,2	0,095
p (парный t-критерий)	0,543	0,045	
E. coli Lac+			
до лечения	4,8 ± 0,6	5,7 ± 0,6	0,367
после лечения	5,9 ± 0,6	6,4 ± 0,6	0,571
p (парный t-критерий)	0,042	0,350	
Bifidobacterium			
до лечения	7,8 ± 0,2	8,2 ± 0,2	0,120
после лечения	8,5 ± 0,2	8,3 ± 0,2	0,738
p (парный t-критерий)	0,033	0,787	
Lactobacillus			
до лечения	5,2 ± 0,1	5,5 ± 0,1	0,209
после лечения	5,7 ± 0,1	5,5 ± 0,1	0,424
p (парный t-критерий)	0,026	0,873	

Таблица 3. Среднее содержание бифидобактерий, эшерихий и лактобацилл в динамике наблюдения пациентов первого полугодия жизни, получавших и не получавших альфа-2b-интерферон

ОККП – общее количество кишечной палочки

* Данные представлены в виде среднего арифметического (M) и ошибки среднего ($\pm m$)

† Использован критерий χ^2

в группе приема альфа-2b-интерферона и 56,7% в контрольной группе). Санация от кишечных вирусов произошла в 81 и 69% случаев соответственно, а инфицирование новыми вирусами за период катамнеза зарегистрировано у 1 больного, лечившегося альфа-2b-интерфероном, и у 3 – из группы сравнения (с ухудшением стула на фоне персистирующей диареи у всех 4 пациентов).

Результаты копрологического обследования подтвердили, что клинический эффект альфа-2b-интерферона сказался на более устойчивой ликвидации местной воспалительной реакции. Через 4–6 недель катамнеза у получавших альфа-2b-интерферон лейкоциты в копроцитеграмме обнаруживались реже (31 против 60%; $p=0,025$).

У пациентов обеих групп в динамике наблюдения отмечено восстановление ферментации дисахаров (до уровня $0,26 \pm 0,06$ и $0,36 \pm 0,05\%$ соответственно; $p > 0,05$), что ассоциировалось у получавших альфа-2b-интерферон с увеличением количества лактозопозитивных эшерихий, бифидобактерий и лактобацилл, а в группе сравнения – с нарастанием общего количества эшерихий и ферментативной активности всего пула кишечных бактерий ($p < 0,05$; табл. 3).

К моменту окончания катамнеза выявлена тенденция к восстановлению функциональной активности микрофлоры у детей обеих групп (см. табл. 3). При этом у пациентов из группы сравнения (в отличие от группы приема альфа-2b-интерферона) отмечен превышающий норму прирост концентраций уксусной, пропионовой и изомасляной кислот. Худший клинический эффект у лечившихся общепринятыми методами ассоциировался с углублением структурных нарушений микрофлоры в сторону преобладания строгих протеолитических анаэробов. Медиана индекса изоокислот в группе контроля выросла и в катамнезе была выше, чем у получавших альфа-2b-интерферон (табл. 4).

В группе приема альфа-2b-интерферона ликвидация воспалительной реакции, сопровождавшаяся увеличением содержания лактозопозитивных эшерихий, бифидобактерий и лактобацилл, способствовала снижению активности продуцентов изомасляной и изовалериановой кислот, а также тенденциям к выравниванию баланса анаэробов (медиана значений анаэробного индекса снизилась). В группе сравнения строгие анаэробы преобладали по-прежнему с достоверным отличием от группы лечения альфа-2b-интерфероном (см. табл. 4; $p=0,042$). Вместе с тем снижение интегральной ферментативной активности

микрофлоры и, в частности, концентрации масляной кислоты у получавших альфа-2b-интерферон не произошло, что подтверждает причинно-следственную связь пролонгации диареи с фоновыми кишечными дисфункциями.

В целом исследование продемонстрировало пролонгированный эффект альфа-2b-интерферона. Направленность влияния препарата была обусловлена уменьшением активности различных популяций кишечных бактерий (как аэробных, так и анаэробных), обладающих протеолитическими свойствами и потенциальной патогенностью [15], по-видимому, за счет модуляции иммунных реакций. Однако лечение с использованием альфа-2b-интерферона и пробиотиков, направленное на восстановление микрофлоры и иммунитета, в совокупности с элиминационными мероприятиями не привело к снижению изначально повышенной метаболической активности микрофлоры. Высокие концентрации КЖК, обнаруженные через 4–6 недель наблюдения у пациентов обеих групп, являются признаком сохраняющейся мальабсорбции различных пищевых субстратов [18]. Достоверно значимое снижение содержания углеводов в фекалиях (тенденция к ликвидации осмотического компонента диареи) без использования фермента лактазы ассоциируется с восстановлением численности сахаролитических бактерий (у получавших альфа-2b-интерферон) и общей ферментативной активности микрофлоры (в группе контроля). Поскольку у младенцев дисфункции ЖКТ выступают основной причиной дисбиотических нарушений и способствуют периодическому ухудшению характера стула, в том числе вследствие предрасположенности к развитию инфекционного процесса, разработка мероприятий, направленных на коррекцию кишечных дисфункций, представляется насущной необходимостью.

Выводы

1. Эффективность общепринятой терапии ОКИ инвазивного типа у детей первых месяцев жизни с кишечными дисфункциями в анамнезе, госпитализированных в стационар, недостаточна. Отсутствие эффекта наблюдается у 63,3% пациентов (95% ДИ 43,9–80,0), что требует пересмотра тактики лечения.
2. Назначение 10-дневного курса альфа-2b-интерферона (Виферон-1) в составе комплексной терапии сокращало риск неэффективного лечения к 14-му дню на 32% (95% ДИ 9–56%) и риск персистирующей (более месяца) диареи на 29% (95% ДИ 5–53%), что у данной категории

Конфликт интересов

Автор заявляет, что исследование было проведено в отсутствие каких-либо коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.



Показатель, % от нормы*	Группа приема альфа-2b-интерферона (n = 29)	Группа сравнения (n = 30)	p†
Общий уровень КЖК			
до лечения	129,3 (91,3–202,0)	112,2 (77,4–165,0)	0,370
в катмнезе	138,6 (91,2–196,1)	171,5 (100,3–246,7)	0,246
p (критерий Уилкоксона)	0,469	0,019	
C2			
до лечения	110,0 (88,6–210,8)	99,1 (62,7–165,5)	0,356
в катмнезе	115,5 (78,5–171,8)	145,3 (86,3–234,4)	0,252
p (критерий Уилкоксона)	0,481	0,020	
C3			
до лечения	254,2 (116,1–323,5)	146,1 (103,5–219,2)	0,347
в катмнезе	205,0 (98,5–368,6)	236,3 (141,9–404,2)	0,392
p (критерий Уилкоксона)	0,705	0,013	
C4			
до лечения	195,0 (64,3–366,7)	206,4 (70,8–502,5)	0,733
в катмнезе	185,5 (65,0–365,0)	221,1 (107,5–448,3)	0,272
p (критерий Уилкоксона)	0,888	0,797	
iC4			
до лечения	393,0 (55,0–1095,0)	292,5 (125,0–1450,0)	0,868
в катмнезе	230,0 (111,0–745,0)	422,5 (170,0–1969,6)	0,032
p (критерий Уилкоксона)	0,041	0,323	
C5			
до лечения	100,0 (45,0–175,0)	105,0 (50,0–215,0)	0,761
в катмнезе	71,4 (50,0–150,0)	100,0 (50,0–370,0)	0,241
p (критерий Уилкоксона)	0,354	0,275	
iC5			
до лечения	120,0 (66,7–220,0)	123,3 (53,7–300,0)	0,958
в катмнезе	126,7 (66,7–236,7)	196,4 (88,9–403,3)	0,099
p (критерий Уилкоксона)	0,922	0,012	
Сумма iCn			
до лечения	254,2 (79,2–837,5)	278,1 (114,6–958,3)	0,727
в катмнезе	249,2 (97,2–525,0)	370,0 (194,4–1345,8)	0,039
p (критерий Уилкоксона)	0,206	0,237	
Анаэробный индекс			
до лечения	184,3 (101,4–273,6)	207,0 (103,6–354,3)	0,671
в катмнезе	144,7 (100,0–183,6)	211,8 (133,6–318,6)	0,042
p (критерий Уилкоксона)	0,095	0,975	
Индекс изокислот			
до лечения	132,4 (100,0–358,5)	102,1 (72,1–422,4)	0,426
в катмнезе	104,5 (81,8–470,6)	255,9 (62,2–621,1)	0,075
p (критерий Уилкоксона)	0,804	0,045	
Относительное содержание C2			
до лечения	96,6 (89,8–102,2)	94,7 (88,8–103,4)	0,718
в катмнезе	95,9 (87,6–101,1)	91,9 (86,5–102,6)	0,761
p (критерий Уилкоксона)	0,842	0,964	
Относительное содержание C3			
до лечения	142,9 (85,7–185,7)	127,1 (85,7–171,4)	0,621
в катмнезе	117,1 (85,7–171,4)	161,9 (85,7–200,0)	0,367
p (критерий Уилкоксона)	0,590	0,249	
Относительное содержание C4			
до лечения	131,0 (33,3–266,7)	141,7 (66,7–333,3)	0,684
в катмнезе	100,0 (66,7–266,7)	166,7 (33,3–266,7)	0,424
p (критерий Уилкоксона)	0,534	0,540	
iC4/C4			
до лечения	262,4 (57,3–480,9)	122,3 (82,9–891,4)	0,994
в катмнезе	134,2 (55,9–642,7)	326,0 (55,9–905,2)	0,324
p (критерий Уилкоксона)	0,945	0,127	
iC5/C5			
до лечения	89,0 (69,3–317,0)	90,4 (44,6–328,9)	0,802
в катмнезе	106,2 (76,9–215,9)	128,4 (59,4–260,4)	0,779
p (критерий Уилкоксона)	0,358	0,797	

Таблица 4. Показатели газожидкостной хроматографии в динамике наблюдения у детей первого полугодия жизни, получавших и не получавших альфа-2b-интерферон

* Данные представлены в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартиля

† Использован критерий Манна – Уитни



Благодарность

Автор выражает благодарность сотрудникам ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора А.М. Затевалову и Л.В. Пожалостной и ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова Е.Б. Файзулоеву и А.А. Маровой за техническую помощь.

пациентов следует рассматривать как клинически значимый эффект.

3. Длительные кишечные дисфункции у младенцев первых месяцев жизни на грудном вскармливании сопровождаются нехарактерными для воспалительной диареи микробиологическими изменениями – гиперактивацией анаэробных бактерий и сдвигом структуры микрофлоры в сторону преобладания протейоидных анаэробов в условиях слабой

воспалительной реакции. Использование интерферона, вероятно, за счет иммуномодулирующего эффекта, способствовало снижению активности потенциально патогенных протейоидных бактерий и выраженности воспалительной реакции.

4. Иммунотерапия ОКИ у младенцев с кишечными дисфункциями является перспективным направлением с точки зрения минимизации негативных последствий заболевания. ☺

Литература

1. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. World Gastroenterology Organisation, 2012. Доступно на: <http://www.worldgastroenterology.org/acute-diarrhea-in-adults.html> (дата обращения: 11.09.2015).
2. Deising A, Gutierrez RL, Porter CK, Riddle MS. Postinfectious functional gastrointestinal disorders: a focus on epidemiology and research agendas. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2013;9(3):145–57.
3. Sandhu BK, Paul SP. Irritable bowel syndrome in children: pathogenesis, diagnosis and evidence-based treatment. *World J Gastroenterol*. 2014;20(20):6013–23. doi: 10.3748/wjg.v20.i20.6013.
4. Miazga A, Osiński M, Cichy W, Żaba R. Current views on the etiopathogenesis, clinical manifestation, diagnostics, treatment and correlation with other nosological entities of SIBO. *Adv Med Sci*. 2015;60(1):118–24. doi: 10.1016/j.advms.2014.09.001.
5. Bashashati M, Rezaei N, Shafieyoun A, McKernan DP, Chang L, Öhman L, Quigley EM, Schmulson M, Sharkey KA, Simrén M. Cytokine imbalance in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(7):1036–48. doi: 10.1111/nmo.12358.
6. Parkes GC, Rayment NB, Hudspith BN, Petrovska L, Lomer MC, Brostoff J, Whelan K, Sanderson JD. Distinct microbial populations exist in the mucosa-associated microbiota of subgroups of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(1):31–9. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01803.x.
7. Akiba Y, Inoue T, Kaji I, Higashiyama M, Narimatsu K, Iwamoto K, Watanabe M, Guth PH, Engel E, Kuwahara A, Kaunitz JD. Short-chain fatty acid sensing in rat duodenum. *J Physiol*. 2015;593(3):585–99. doi: 10.1113/jphysiol.2014.280792.
8. Nakanishi N, Tashiro K, Kuhara S, Hayashi T, Sugimoto N, Tobe T. Regulation of virulence by butyrate sensing in enterohaemorrhagic *Escherichia coli*. *Microbiology*. 2009;155(Pt 2):521–30. doi: 10.1099/mic.0.023499-0.
9. Guilloteau P, Martin L, Eeckhaut V, Ducatelle R, Zabielski R, Van Immerseel F. From the gut to the peripheral tissues: the multiple effects of butyrate. *Nutr Res Rev*. 2010;23(2):366–84. doi: 10.1017/S0954422410000247.
10. van Tilburg MA, Hyman PE, Walker L, Rouster A, Palsos OS, Kim SM, Whitehead WE. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in infants and toddlers. *J Pediatr*. 2015;166(3):684–9. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.11.039.
11. Crane RJ, Jones KD, Berkley JA. Environmental enteric dysfunction: an overview. *Food Nutr Bull*. 2015;36(1 Suppl):S76–87.
12. Rome III Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders. Доступно на: http://www.romecriteria.org/assets/pdf/19_RomeIII_apA_885-898.pdf (дата обращения: 11.09.2015).
13. WHO Library Cataloging-in-Publication Data. 2009. Diarrhoea: Why children are still dying and what can be done. The United Nations Children's Fund (UNICEF)/World Health Organization (WHO); 2009. Доступно на: http://www.unicef.org/media/files/Final_Diarrhoea_Report_October_2009_final.pdf (дата обращения: 11.09.2015).
14. Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии МЗ РСФСР. Бактериологическая диагностика дисбактериоза: методические рекомендации. Утверждены Минздравом РСФСР 14.04.1977. М.; 1977. 20 с.
15. Кондракова ОА, Затевалов АМ, Мазанкова ЛН, Ильина НО, Затеваева ЕА, Гусарова МП, Бабин ВН, Владимировичева НП, Холодова ИН, Татищева НБ, Ваулина ОВ. Дисбактериоз кишечника у детей. Определение метаболической активности анаэробной микрофлоры по содержанию летучих жирных кислот в кале и слюне для характеристики дисбиотических состояний кишечника и ротовой полости у детей: пособие для врачей. М.: Прототип; 2005. 56 с.
16. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика; 1998. 459 с.
17. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины. Пер. с англ. М.: ЭКОТАР-Медиа; 2008. 288 с.
18. Topping DL, Clifton PM. Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides. *Physiol Rev*. 2001;81(3):1031–64.

References

1. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Acute diarrheain adults and children: a global perspective. World Gastroenterology Organisation, 2012. Available from: <http://www.worldgastroenterology.org/acute-diarrhea-in-adults.html> (accessed September 11, 2015).
2. Deising A, Gutierrez RL, Porter CK, Riddle MS. Postinfectious functional gastrointestinal disorders: a focus on epidemiology and research agendas. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2013;9(3):145–57.
3. Sandhu BK, Paul SP. Irritable bowel syndrome in children: pathogenesis, diagnosis and evidence-based treatment. *World J Gastroenterol*. 2014;20(20):6013–23. doi: 10.3748/wjg.v20.i20.6013.
4. Miazga A, Osiński M, Cichy W, Żaba R. Current views on the etiopathogenesis, clinical manifestation, diagnostics, treatment and correlation with other nosological entities of SIBO. *Adv Med Sci*. 2015;60(1):118–24. doi: 10.1016/j.advms.2014.09.001.
5. Bashashati M, Rezaei N, Shafieyoun A, McKernan DP, Chang L, Öhman L, Quigley EM, Schmulson M, Sharkey KA, Simrén M. Cytokine imbalance in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(7):1036–48. doi: 10.1111/nmo.12358.
6. Parkes GC, Rayment NB, Hudspith BN, Petrovska L, Lomer MC, Brostoff J, Whelan K, Sanderson JD. Distinct microbial populations exist in the mucosa-associated microbiota of subgroups of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(1):31–9. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01803.x.



- rogastroenterol Motil. 2012;24(1):31–9. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01803.x.
7. Akiba Y, Inoue T, Kaji I, Higashiyama M, Narimatsu K, Iwamoto K, Watanabe M, Guth PH, Engel E, Kuwahara A, Kaunitz JD. Short-chain fatty acid sensing in rat duodenum. *J Physiol.* 2015;593(3):585–99. doi: 10.1113/jphysiol.2014.280792.
 8. Nakanishi N, Tashiro K, Kuhara S, Hayashi T, Sugimoto N, Tobe T. Regulation of virulence by butyrate sensing in enterohaemorrhagic *Escherichia coli*. *Microbiology.* 2009;155(Pt 2):521–30. doi: 10.1099/mic.0.023499-0.
 9. Guilloateau P, Martin L, Eeckhaut V, Ducatelle R, Zabielski R, Van Immerseel F. From the gut to the peripheral tissues: the multiple effects of butyrate. *Nutr Res Rev.* 2010;23(2):366–84. doi: 10.1017/S0954422410000247.
 10. van Tilburg MA, Hyman PE, Walker L, Rouster A, Palsson OS, Kim SM, Whitehead WE. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in infants and toddlers. *J Pediatr.* 2015;166(3):684–9. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.11.039.
 11. Crane RJ, Jones KD, Berkley JA. Environmental enteric dysfunction: an overview. *Food Nutr Bull.* 2015;36(1 Suppl):S76–87.
 12. Rome III Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders. Available from: http://www.romecriteria.org/assets/pdf/19_RomeIII_apA_885-898.pdf (accessed September 11, 2015).
 13. WHO Library Cataloging-in-Publication Data. 2009. Diarrhoea: Why children are still dying and what can be done. The United Nations Children's Fund (UNICEF)/World Health Organization (WHO); 2009. Available from: http://www.unicef.org/media/files/Final_Diarrhoea_Report_October_2009_final.pdf (accessed September 11, 2015).
 14. Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology. Bakteriologicheskaya diagnostika disbakterioza: metodicheskie rekomendatsii. Utverzhdeny Minzdravom RSFSR 14.04.1977 [Bacteriological diagnostics of dysbacteriosis: methodical recommendations. Approved by the Ministry of Health of the RSFSR 14.04.1977]. Moscow; 1977. 20 p. (in Russian).
 15. Kondrakova OA, Zatevalov AM, Mazankova LN, Il'ina NO, Zatevalova EA, Gusarova MP, Babin VN, Vladimirova NP, Kholodova IN, Tatishcheva NB, Vaulina OV. Disbakterioz kishechnika u detey. Opredelenie metabolicheskoy aktivnosti anaerobnoy mikroflory po sodержaniyu letuchikh zhirnykh kislot v kale i slyune dlya kharakteristiki disbioticheskikh sostoyaniy kishechnika i rotovoy polosti u detey: posobie dlya vrachey [Intestinal dysbiosis in children. Determination of the metabolic activity of anaerobic microflora of content of volatile fatty acids in the feces and saliva for characterizing dysbiotic states intestine and oral cavity in children: a manual for physicians]. Moscow: Prototip; 2005. 56 p. (in Russian).
 16. Glantz SA. Primer of Biostatistics. Transl. from English. Moscow: Praktika; 1998. 459 p. (in Russian).
 17. Greenhalgh T. How to read a paper. The basics of evidence-based medicine. Transl. from English. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 282 p. (in Russian).
 18. Topping DL, Clifton PM. Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides. *Physiol Rev.* 2001;81(3):1031–64.

The rationale for alpha-interferon immunotherapy in infants with functional gastrointestinal disorders and acute invasive intestinal infection

Meskina E.R.¹ • Rusanova E.V.¹

Background: Acute intestinal infections in children are a considerable medical and social problem worldwide. Immune therapy could help to reduce the frequency of post-infectious functional intestinal dysfunction in patients with comorbidities. **Aim:** To evaluate the efficacy of human recombinant interferon alpha-2b, administered at acute phase of an acute invasive intestinal infection to infants in the first months of age, suffering from functional bowel disorders. **Materials and methods:** This was an open-label, randomized (envelope method), prospective study in two parallel groups. The study included 59 infants of the first months of life, who were breastfed, had a history of intestinal dysfunction and were hospitalized to an infectious department. We studied efficacy of recombinant interferon alpha-2b administered in rectal suppositories at a dose of 150 000 IU twice daily for 10 days. The infants were followed up for 25 to 55 days. Total carbohydrate content was measured in the feces. Fecal microflora was assessed bacteriologically and by gas-liquid

chromatography with measurement of short-chain fatty acids. **Results:** Standard treatment was ineffective in 63.3% (95% CI 43.9–80.0%) of patients. Administration of interferon alpha-2b reduced the rate of treatment failure by day 14 to 32% (95% CI 9–56%) and the risk of persistent diarrhea for more than one month to 29% (95% CI 5–53%). In those patients who were administered interferon, inflammation at days 25 to 55 was less severe and the levels of i-forms of short-chain fatty acids were lower. **Conclusion:** Immunotherapy with recombinant interferon alpha-2b seems to be a promising way to improve combination treatment of acute invasive intestinal infections in infants with a history of intestinal dysfunction, as it reduces the risk of post-infectious intestinal disorders.

Key words: infants, functional intestinal disorders, acute invasive intestinal infection, interferon alpha-2b, short chain fatty acids

Meskina Elena R. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Pediatric Infections¹
 ✉ 61/2–7 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (499) 269 24 01.
 E-mail: meskinaelena@rambler.ru

Rusanova Elena V. – PhD, Head of Laboratory of Clinical Microbiology¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation