

На правах рукописи

Горелова Елена Александровна

**РОТАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ
ДЕРМАТИТОМ: ТЕЧЕНИЕ, ИСХОДЫ, ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ В
ОСТРЫЙ И ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЙ ПЕРИОДЫ**

14.01.09 «Инфекционные болезни»
14.01.10 «Кожные и венерические болезни»

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2016

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки
«Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по
надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

НАУЧНЫЕ РУКОВОДИТЕЛИ:

Доктор медицинских наук
Доктор медицинских наук, профессор

Усенко Денис Валериевич
Олисова Ольга Юрьевна

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Михайлова Елена Владимировна - доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой инфекционных болезней у детей и поликлинической педиатрии им.
Н.Р.Иванова ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им.
В.И.Разумовского» МЗ РФ

Шарова Наталья Михайловна - доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры дерматовенерологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО
«Российский национальный исследовательский медицинский университет имени
Н.И.Пирогова» Минздрава РФ

Ведущая организация: ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-
стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ

Защита диссертации состоится «__» _____ 2016 г. в ____ час. ____ мин. на заседании
диссертационного совета Д 208.114.01 при Федеральном бюджетном учреждении науки
«Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по
надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 111123,
г.Москва, ул.Новогиреевская, д. 3А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФБУН «Центральный НИИ
эпидемиологии» Роспотребнадзора и на сайте института www.crie.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2016 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Горелов Александр Васильевич

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы.

Острые кишечные инфекции (ОКИ) являются одной из актуальных проблем здравоохранения во всех странах мира, что обусловлено их широкой распространенностью, тяжестью течения, высокой частотой осложнений и сохраняющейся летальностью, особенно у детей грудного возраста (В.Ф.Учайкин и соавт., 2005; Л.В. Феклисова, 2014). В структуре инфекционной патологии у детей, ОКИ занимают второе место после острых респираторных инфекций и гриппа (Г.Г.Онищенко, 2008). В Российской Федерации в 2014 году показатель заболеваемости ОКИ детей составил 678,1 на 100 тыс., наиболее пораженными группами являлись дети до года (показатель заболеваемости – 2 159,3 на 100 тыс.) и дети 1- 2 лет (2 431,5 на 100 тыс.), а экономический ущерб превысил 17,5 млрд. рублей.

В этиологической структуре ОКИ на современном этапе преобладают вирусы, доля которых достигает 50-80% от всех верифицированных диарей детского возраста. Лидирующая роль принадлежит ротавирусам, норовирусу 2 типа (Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году»). Патогенез ротавирусной инфекции (РВИ) сложен и включает не только воспалительные изменения кишечного эпителия и водно-электролитные нарушения, но и поражение дыхательной, центральной нервной, сердечно-сосудистой систем, почек, печени (А.В.Горелов и соавт., 2008; Н.И.Брико и соавт., 2015; R.F.Ramig, 2007). В исследованиях отечественных авторов установлены долговременные последствия для организма перенесенной РВИ, особенно у детей с неблагоприятным преморбидным фоном. В частности, формирование синдрома мальабсорбции, дисбактериоза кишечника, функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ФР ЖКТ), задержки роста, снижения иммунологической реактивности, обострения аллергической патологии (М.С.Григорович, 2011; Е.Р.Мескина, 2012).

В последнее десятилетие особую актуальность приобрела проблема сочетанного течения кишечных инфекций и атопических заболеваний. Желудочно-кишечный тракт и его микробиота являются основными мишенями при данных патологических состояниях. Патогенные микроорганизмы способны нарушать, с одной стороны, микробиоценоз кишечника и мукозальный защитный барьер, а с другой, пищеварительная недостаточность приводит в недорасщеплению пищевых антигенов, и то, и другое может стать причиной реактивации или прогрессирования аллергического процесса (Д.В.Усенко, 2012, 2013). Наиболее распространенным аллергическим заболеванием, особенно у детей раннего возраста, является атопический дерматит (АтД), частота которого по некоторым данным составляет от 15 до 30% (И.И.Балаболкин, 2010; Н.А.Геппе, 2010; В.А.Ревякина, 2011).

Очевидно, что тактика терапии и реабилитации данной «особой» группы пациентов, должна учитывать особенности реактивности организма, вероятность лекарственной непереносимости или стойких постинфекционных нарушений мукозального гомеостаза (D.Drossman, 2007), и быть направлена не только на купирование инфекционного заболевания, но и предупреждать активацию, либо прогрессирование аллергического процесса.

Цель работы: оптимизация терапевтических подходов к ведению детей, больных ротавирусной инфекцией с атопическим дерматитом с позиций профилактики прогрессирования и рецидивирования инфекционного и аллергического процессов.

Задачи:

1. Выявить особенности течения и исходов ротавирусной инфекции у детей с атопическим дерматитом.

2. Дать интегральную оценку состояния микробиоты кишечника при ротавирусной инфекции у детей с atopическим дерматитом
3. Изучить клиническую картину и динамику течения АтД в различные периоды ротавирусной инфекции.
4. Разработать и оценить эффективность комплексного подхода к лечению ротавирусной инфекции у детей с atopическим дерматитом с позиций профилактики прогрессирования и рецидивирования инфекционного и аллергического процессов.

Научная новизна

Получены новые данные об особенностях течения и исходов РВИ у детей с atopическим дерматитом. Показана высокая частота вовлечения в воспалительный процесс дистальных отделов ЖКТ, большая выраженность и длительность диарейного синдрома, формирование в исходе РВИ стойких постинфекционных гастроинтестинальных нарушений у 15,1%, в виде сочетания синдрома мальабсорбции с СИБР, реже - постинфекционного СРК (преимущественно у детей школьного возраста).

Впервые установлена роль ротавирусной инфекции как причины обострения АтД у детей, а также прогрессирования аллергического процесса.

Дана интегральная оценка состояния микрофлоры кишечника при ротавирусной инфекции у детей с АтД как фактора, способствующего прогрессированию кожного процесса. Впервые показано, что факторами, обуславливающими обострение и рецидивирование АтД является нарушение микробиоты, главным образом за счет снижения числа лактобактерий при сохранении доминирования облигатной флоры по индексу Арнольди и шкале Любарского, изменения состава эшерихий с появлением лактозонегативных штаммов и штаммов с гемолизирующей активностью, роста условно-патогенной флоры на фоне снижения биологического разнообразия, а так же снижения общего уровня короткоцепочечных кислот (КЦК), преимущественно за счет уксусной кислоты.

Дано патогенетическое обоснование оптимизации схемы лечения РВИ у детей с АтД с позиции профилактики прогрессирования и рецидивирования инфекционного и аллергического процессов.

Практическая значимость

Обоснованное применение в лечении РВИ лечебно-профилактического комплекса, включающего пробиотик и противовирусное средства с антигистаминным и иммуномодулирующим эффектом на срок не менее 3 месяцев, позволяет существенно уменьшить риск прогрессирования АтД, формирования постинфекционных гастроинтестинальных и дисбиотических нарушений у детей в исходе заболевания.

Предупреждение у большинства детей с АтД, получающих профилактический комплекс, обострения кожного процесса позволяет существенно снизить затраты на ведение таких детей в период реконвалесценции РВИ.

Личный вклад автора

Автор принимала непосредственное участие в организации и выполнении исследований по всем разделам диссертации: отбор пациентов, клиническое обследование и назначение лечения больным, наблюдение их в динамике, оценка клинической эффективности и переносимости лечения, катamnестическое наблюдение, забор материалов для исследования. Автор самостоятельно провела анализ, статистическую обработку полученных данных, сформулировала научные положения работы, выводы, практические рекомендации, подготовила материалы для публикаций.

Публикации

Основные научные результаты по теме диссертации опубликованы в 15 печатных работах, в том числе 6 в журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций, оформлены 1 патент РФ на изобретение, 1 учебное пособие для врачей.

Реализация результатов исследования

Результаты исследования, оформленные в виде Патента РФ на изобретение № 2525050 «Способ оценки степени тяжести острых кишечных инфекций у детей» и учебного пособия для врачей «Эпидемиология, клиника, лечение и иммунопрофилактика ротавирусной инфекции» (Москва, 2015) внедрены в лечебно-диагностический процесс Химкинской городской больницы и ГБУ Московский научно-практический центр дерматологии и косметологии, филиал «Тимирязевский», ДЗ г.Москвы.

Апробация диссертации

Результаты исследования доложены на Межрегиональной научно-практической конференции «Инфекционные болезни взрослых и детей: актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики» (г. Казань, 2011), Межрегиональной научно-практической конференции «Инфекционные болезни взрослых и детей: актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики» (г. Астрахань, 2012), V Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням (г. Москва, 2013), VI Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням (г. Москва, 2014), VII Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (г. Москва, 2015), II съезде инфекционистов Узбекистана (г. Ташкент, 2015), XIX Конгрессе педиатров России с международным участием (г. Москва, 2016), VIII Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (г. Москва, 2016).

Структура диссертации

Диссертация изложена на 162 страницах, включая список использованной литературы, написана по традиционному плану, содержит введение, обзор литературы, главу материал и методы исследования, собственные данные и заключение. Список литературы состоит из 274 источников, в том числе 141 иностранных. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 23 рисунками.

Материал и методы исследования

Для решения поставленных задач было проведено обследование 106 детей в возрасте от 1 до 17 лет с АД (основная группа) и 50 детей без отягощенного аллергического фона (группа сравнения), больных РВИ и госпитализированных в ГКУЗ ДИБ №5 (гл. врач Власов Е.В.) и Химкинскую центральную клиническую больницу (гл. врач – к.м.н. Калинин А.Н.) (стационарный этап), последующее наблюдение за детьми основной группы проводилось на базе филиала «Тимирязевский» ГБУ «Московский научно-практический центр дерматологии и косметологии» ДЗ г.Москвы (гл. врач – Полякова А.А.) (2009 – 2010 гг.) и катанестическом кабинете Химкинской центральной клинической больницы в 2010-2015 гг.

Диагноз РВИ выставлялся на основании «Клинических рекомендаций по диагностике и лечению острых кишечных инфекций у детей» (А.В.Горелов с соавт., 2006). Для подтверждения ротавирусной этиологии диареи в первые сутки поступления в стационар (но не позднее 3 дня заболевания) проводилась детекция ротавируса в фекалиях методом ИФА с применением тест-системы «Рота-анализ» ЗАО «Биоиммуноген» (Москва) или молекулярно-генетическим методом ПЦР в лаборатории эпидемиологии кишечных инфекций ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора.

Диагноз АД устанавливался в соответствии с рекомендациями Российского общества дерматологов, согласно которым основными критериями являются: зуд кожи, типичная морфология высыпаний и их локализация, ранняя манифестация первых симптомов, хроническое рецидивирующее течение, наследственная отягощенность по атопии. Динамика кожного процесса оценивалась с помощью шкалы оценки тяжести АД SCORAD.

Стандартное лабораторное обследование включало: общий анализ крови и мочи, копрологическое исследование, биохимический анализ крови, определение кислотно-основного состава крови, анализ кала и соскоб на яйца глистов и простейших, в клинической лаборатории ГКУЗ ДИБ №5 ДЗМ и Химкинской центральной клинической больницы. Дополнительно проводилась оценка состояния микробиоты и пищеварительной функции ЖКТ, а также динамики уровня IgE.

Комплексная оценка микробиоты ЖКТ включала определение видового состава просветной микрофлоры толстой кишки по методу Р.В.Эпштейн-Литвак и Ф.Л.Вильшанской (выполнены на базе ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора), а также анализ метаболической активности методом газо-жидкостной хроматографии, предложенным Н.С.Иконникова, М.Д.Ардатской (выполнены на базе ФГБУ «УНМЦ Управления делами Президента РФ»). Для более объективной и полной оценки изменения видового разнообразия микробиоты использованы новые подходы, а именно: формулы подсчета индекса значимости каждого вида, индекса колонизационной резистентности, определялось видовое разнообразие, что позволило более точно описать систему микробиоценоза ЖКТ в динамике течения инфекционного и аллергического процесса.

Для оценки переваривающей функции ЖКТ проводилось копрологическое обследование с макро- и микроскопической оценкой непереваренных пищевых субстратов. Оценка результатов и определение копрологических синдромов осуществлялась в соответствии с рекомендациями Н.Г. Плетнева и соавт. (1998) и М.Ю. Денисова (1999).

Аллергологическое обследование включало анализ динамики сывороточного уровня IgE методом ИФА («Диаплюс» НПО «Биотехнологии»).

Все дети с АтД получали ступенчатое лечение в соответствии с «Национальным Консенсусом по лечению АтД», которое включало в себя в зависимости от степени тяжести системные антигистаминные препараты, фототерапию, гипоаллергенную диету, местно топические глюкокортикостероиды (мометазон, метилпреднизолонаацепонат) или нестероидные средства, а также увлажняющие кремы и мази (Ю.С. Бутов и соавт., 2013).

Лечение РВИ проводилось в соответствии с указанными выше Клиническими рекомендациями, а так же Европейским консенсусом по лечению кишечных инфекций и включало в себя адекватную регидратацию с поддержанием водно-солевого баланса, энтеросорбенты, симптоматическую терапию.

В соответствии с целью и задачами работы проведена оценка клинико-лабораторной эффективности лечебно-профилактического комплекса, включающего пробиотик Нормобакт Л (*Lactobacillus rhamnosus* GG) и противовирусное средство с антигистаминным эффектом (Эргоферон®). В исследуемую группу вошли 53 больных, которые получали указанный комплекс, как на этапе стационарного лечения, так и в периоде реконвалесценции, в соответствии с разработанной схемой.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ «Primer of Biostatistics 4.03» и статистического модуля программы Microsoft Excel 2010 на персональном компьютере. Сравнение частоты качественных клинических признаков основывалось на анализе эмпирических распределений с помощью критерия χ^2 . Достоверность различий между средними величинами определялась с использованием параметрического критерия Стьюдента (t). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

У всех детей, включенных в исследование, РВИ протекала в среднетяжелой форме, в 85,4% случаев дети госпитализировались в первые три дня заболевания, при этом в первые сутки от начала РВИ в стационар поступили 42 ребенка (43,3%). Достоверно чаще в первые сутки заболевания госпитализировались пациенты с сопутствующим АтД (45,3 и 36,0% соответственно). Однако, и поздняя, позже третьих суток, госпитализация, так же чаще отмечалась в группе детей с АтД (17,0 и 12,0% соответственно). Полученные данные свидетельствует о том, что у детей с аллергологическим фоном чаще отмечается несколько иное течение ОКИ, как с острым началом, требующим госпитализации в первые сутки, так и со стертым, но торпидным к стартовой терапии течением.

Были установлены особенности локализации воспалительного процесса при РВИ на фоне АтД. У пациентов основной группы достоверно чаще, чем в группе сравнения, в воспалительный процесс вовлекались нижние отделы ЖКТ, с развитием колитического синдрома (32 против 6% соответственно, $\chi^2 = 6,08$, $p < 0,05$) (Рис. 1). Данные отличия могут

быть обусловлены активацией условнопатогенной флоры (УПФ) на фоне предшествующих дисбиотических изменений.

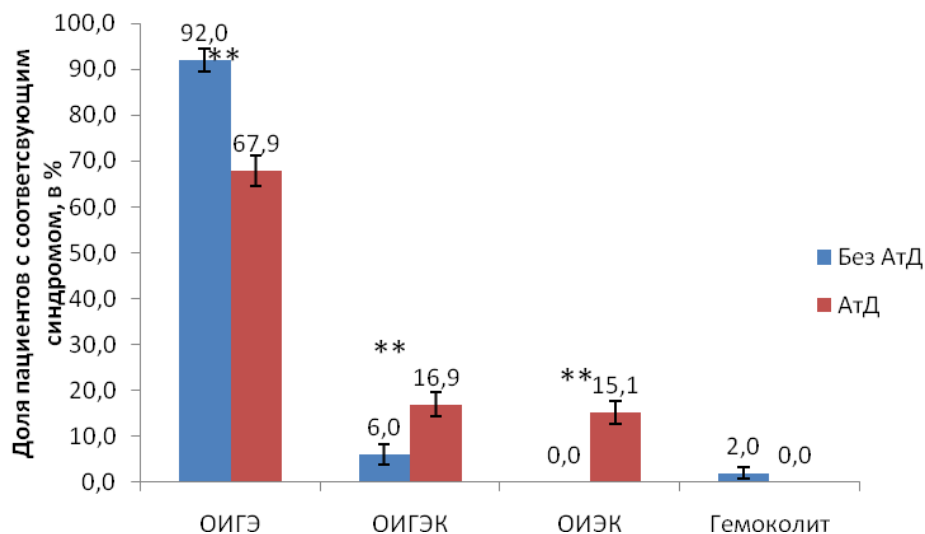


Рис.1. Частота клинических форм РВИ у детей с атопическим дерматитом и без отягощенного аллергологического фона (**p<0,01).

Выявлены статистически значимые отличия характера течения инфекционного процесса: на фоне АтД ротавирусная инфекция в 2,5 раза чаще имела затяжное и волнообразное течение, в то время как в группе сравнения у 74% больных основные симптомы заболевания купировались в течение 5-7 дней (Таб. 1).

Таблица 1.

Особенности течения ротавирусной инфекции у детей с атопическим дерматитом.

Характеристики	Дети с АтД, n=53		Дети без АтД, n=50		P	χ^2
	Абс.	%	Абс.	%		
Начало заболевания						
Острое	40	75,5	41	82,0	0,42	0,65
Подострое	13	24,5	9	18,0	0,42	0,65
Характер течения						
Острое	32	60,4	42	84,0	0,08	2,35
Волнообразное	14	26,4	5	10,0	0,03	4,60
Затяжное	7	13,2	3	6,0	0,22	1,5

По нашим данным РВИ выступает в роли единственного возбудителя у детей с АтД в 60,2%, а в группе сравнения в 80,0% (Рис. 2). Кроме этого, нами установлено, что у детей с АтД чаще встречаются ОКИ микст-этиологии: вирусно-вирусные и вирусно-бактериальные (различия с группой сравнения достоверны - $\chi^2 = 4,69$, $p < 0,05$). Возможно, большая частота микст-инфицирования при ОКИ, особенно обусловленных бактериальными возбудителями, частично объясняет большую частоту колитического синдрома

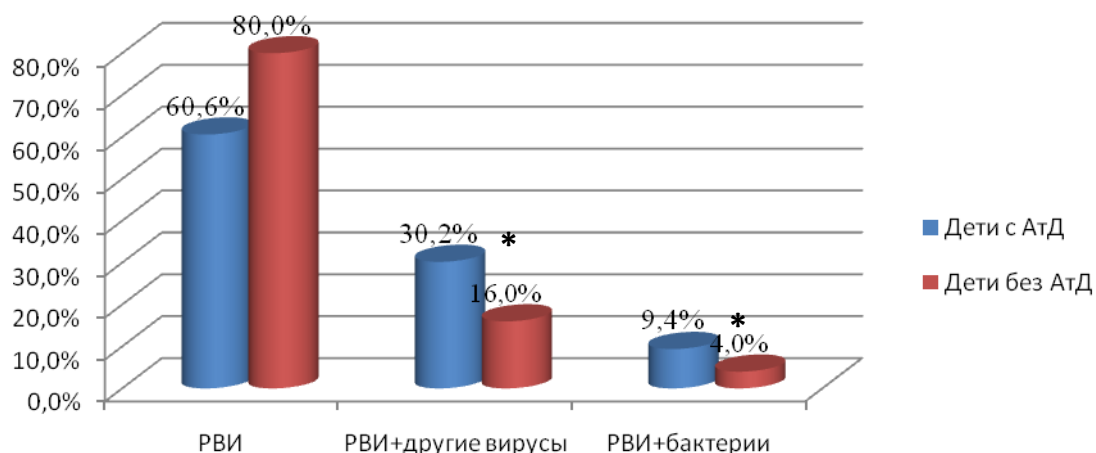


Рис. 2 – Частота сочетания ротавирусной инфекции с другими вирусными и бактериальными инфекциями (*- $p < 0,05$).

Клинически классическая РВИ характеризуется гипертермией, интоксикацией, лихорадкой, рвотой и диареей с развитием эксикоза, которые и определяют тяжесть течения заболевания. В сравниваемых группах имелись определенные особенности частоты перечисленных симптомов: у детей с АтД достоверно чаще встречается многократная диарея (стула более 10 раз в сутки) и эксикоз II степени ($p < 0,05$) (Таб. 2).

Таблица 2

Частота и выраженности основных симптомов РВИ у детей с атопическим дерматитом и без отягощенного аллергического фона.

Симптомы	Дети с АтД, n=53		Дети без АтД, n=50		P	χ^2
	абс.	%	абс.	%		
Вялость	4	7,5	3	6,0	0,76	0,09
Возбуждение, беспокойство	24	45,3	24	48,0	0,78	0,08
Головная боль	28	52,8	21	42,0	0,27	1,20
Повышение T до 38°C	19	35,8	15	30,0	0,53	0,40
Повышение T 38-38,9°C	20	37,7	19	38,0	0,98	0,01
Повышение T выше 39°C	14	26,4	16	32,0	0,53	0,39
Эксикоз I степени	29	54,7	27	54,0	0,94	0,01
Эксикоз II степени	14	26,4	5	10,0	0,03	4,41
Рвота до 3 раз в сутки	28	52,8	29	58,0	0,67	0,18
Рвота от 3 до 5 раз в сутки	13	24,5	17	34,0	0,89	0,29
Рвота 5 и более раз	4	7,6	3	6,0	0,76	0,09
Стул до 5 раз в сутки	21	32,6	24	48,0	0,11	2,54
Стул 6-9 раз в сутки	23	43,4	21	42,0	0,89	0,02
Стул 10 и более раз в сутки	12	22,6	5	8,0	0,04	4,18

Наличие аллергической патологии способствует, по нашим данным, увеличению продолжительности отдельных симптомов РВИ, прежде всего, диареи (Рис 3). При этом у пациентов с АтД значительно чаще имели место патологические примеси в стуле в виде крови ($18,9 \pm 2,9\%$ по сравнению с $8,0 \pm 2,7\%$) и большого количества слизи ($20,8 \pm 2,4\%$, по сравнению с $12,0 \pm 3,1$), различие достоверно в обоих случаях ($p < 0,05$). Ко дню выписки из стационара нормализация стула отмечалась лишь у 64,2% детей с АтД, что достоверно реже, чем в группе сравнения - 84,0% ($\chi^2 = 5,3$, $p < 0,05$).

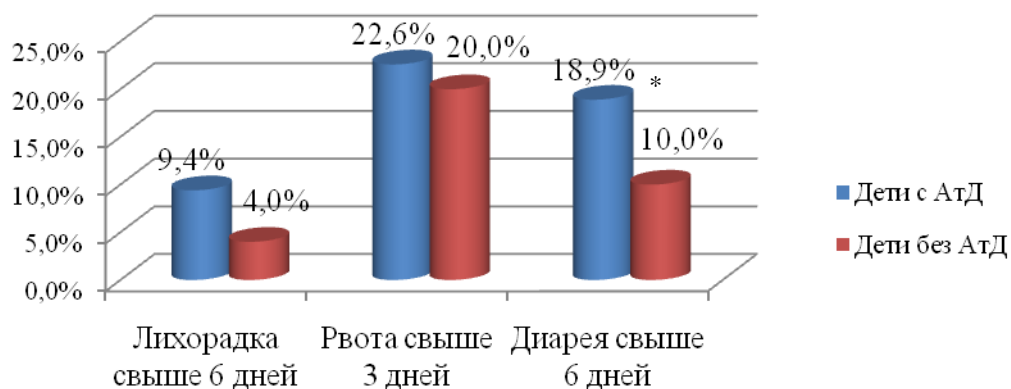


Рис. 3. Частота длительного сохранения основных клинических проявлений РВИ в сравниваемых группах (* - $p < 0,01$)

Анализ гематологических показателей выявил у детей с АтД достоверное увеличение относительного количества сегментоядерных нейтрофилов, что указывает на наличие эндогенной интоксикации, и эозинофилов, что присуще аллергическому процессу. В обоих случаях различия достоверны ($p < 0,05$). (Таб. 3).

Таблица 3.

Особенности гемограммы у детей с АтД, больных РВИ

Показатели	Дети с АтД, n = 53	Дети без АтД, n = 50	P
Эритроциты, $10^{12}/л$	$4,7 \pm 0,6$	$4,4 \pm 0,2$	$p > 0,05$
Гемоглобин, г/л	$126,1 \pm 7,2$	$133,5 \pm 6,0$	$p > 0,05$
Лейкоциты, $10^9/л$	$8,1 \pm 0,53$	$6,7 \pm 0,19$	$p > 0,05$
п/я нейтрофилы, %	$2,3 \pm 0,3$	$1,7 \pm 0,1$	$p > 0,05$
с/я нейтрофилы, %	$53,2 \pm 3,9$	$40,5 \pm 2,7$	$p < 0,05$
лимфоциты, %	$35,6 \pm 3,2$	$42,6 \pm 3,1$	$p > 0,05$
моноциты, %	$6,9 \pm 1,5$	$7,4 \pm 1,8$	$p > 0,05$
эозинофилы, %	$7,3 \pm 1,6$	$3,1 \pm 1,0$	$p < 0,05$

В процессе терапии в обеих группах отмечалась тенденция к нормализации показателей общего анализа крови, однако, у части больных с АтД воспалительные изменения сохранялись и на день выписки из стационара.

В острый период заболевания у всех детей обеих групп развивался дисбиоз кишечника, однако, сдвиги в составе микрофлоры, выявленные как по данным классического бактериологического посева кала, так по изменению метаболической активности микрофлоры у детей с АтД оказались более выраженными.

В частности, нами было установлено более выраженное снижение в острый период РВИ абсолютного содержания основных видов облигатной флоры у детей с АтД. При этом по уровню лактобактерий различия оказались достоверными ($p < 0,05$) (Рис 4).

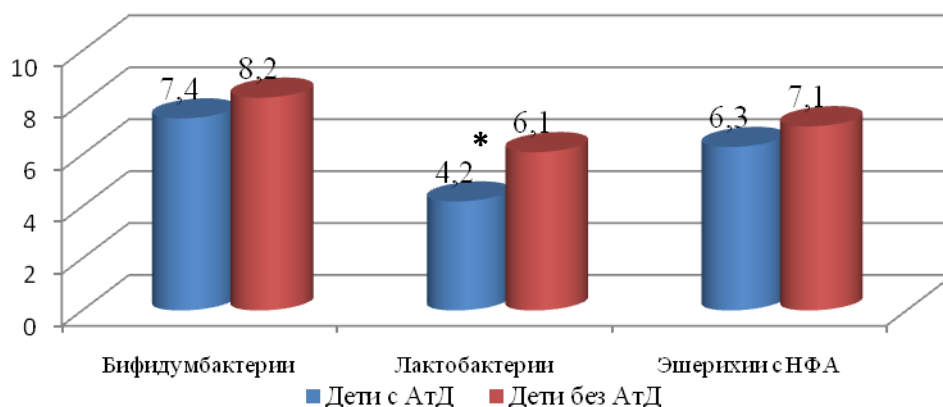


Рис 4. Количество бифидобактерий, лактобактерий и эшерихий с нормальной ферментативной активностью в фекалиях больных сравнимых групп в остром периоде РВИ (Log¹⁰ КОЕ/мл). (*- p<0,05)

Дефицит лактобактерий в группе детей с АтД встречался достоверно чаще, что указывает на важную роль этого вида облигатной флоры в патогенезе кишечных дисфункций у детей с отягощенным аллергическим фоном (58,5 и 16,0% соответственно) (p<0,05).

Кроме того, у детей с АтД в 2 раза чаще фиксировали нарушение количественного состава условно-патогенной флоры (УПФ). В титрах, превышающих допустимые, они выявлялись почти у двух третей больных АтД - 33 ребенка (62,3%), в 28,0% (14 детей) - без аллергического фона (p<0,05). Наиболее часто у больных высевали золотистый стафилококк и бактерии рода Clostridium.

Расчет индекса доминирования по Арнольди показал оппозитно направленные изменения степени доминирования микроорганизмов по их численности у пациентов в сравнимых группах. У детей с АтД в острый период РВИ, несмотря на сохранение преобладания в микробном пейзаже бифидобактерий и лактобактерий, их число снижается более выражено, по сравнению с детьми без аллергического фона. В тоже время у данных больных отмечается значительное увеличение числа бактерии рода Clostridium (Рис. 5). Биологическое разнообразие микробиоты ЖКТ у детей основной группы было представлено меньшим количеством видов, чем в группе сравнения (8 против 10), что свидетельствует о меньшей устойчивости экосистемы и явной тенденции к диверсификации микрофлоры.

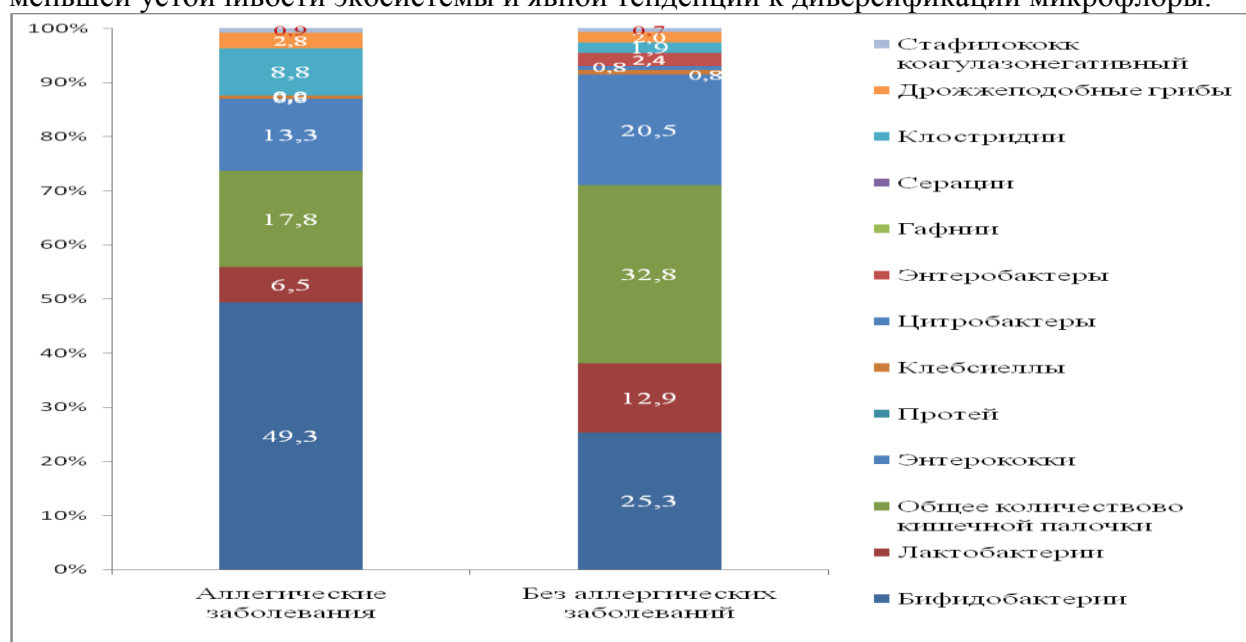


Рис. 5. Структура относительного индекса доминирования в группах сравнения в остром периоде заболевания, в %.

Анализ распределения видов по одномерной 5-балльной квадратично-трансформированной шкале Е.Л. Любарского выявил абсолютное доминирование бифидофлоры у детей АтД, а так же доминирование кишечной палочки и субдоминирование энтерококков в группе детей без аллергической патологии, что, возможно указывает на участие данных видов в противoinфекционной защите. По остальным видам микрофлоры, включая лактобактерии, доминирования не установлено (Рис.6).

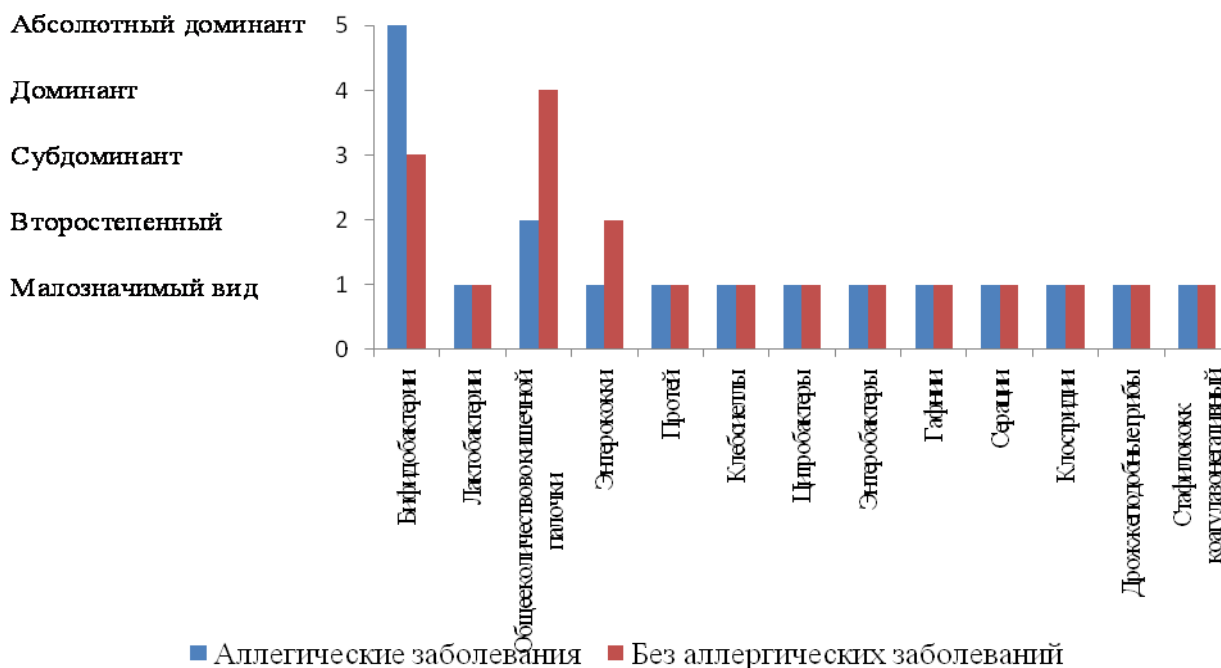


Рис. 6. Степени доминирования микроорганизма в микробиоте ЖКТ в остром периоде РВИ в сравниваемых группах, в баллах (по одномерной 5-балльной квадратично-трансформированной шкале Е.Л. Любарского).

У детей с АтД в остром периоде РВИ индекс значимости кишечной палочки и клостридий достоверно отличался от показателей в группе больных без аллергии (Таб. 4).

Таблица 4.

Индекс значимости вида в сравниваемых группах в остром периоде ОКИ (Ед).

Вид бактерий	Дети с АтД (n=53), (M±m)	Дети без АтД (n=50), (M±m)	Достоверность различия
Бифидобактерии	20,9±2,3	32,9±2,7	p<0,01
Лактобактерии	4,1±1,1	10,9±1,8	p<0,01
Общее кол-во кишеч. палочки	42,5±2,9	30,2±2,6	p<0,01
Энтерококки	22,8±2,4	25,6±2,5	p>0,05
Протей	0,1±0,1	0,1±0,1	p>0,05
Клебсиелла	0,1±0,1	0,1±0,05	p>0,05
Цитробактер	0,1±0,1	0,1±0,1	p>0,05
Энтеробактерии	0,2±0,1	0,17±0,24	p>0,05
Клостридии	8,6±1,6	0,1±0,08	p<0,01
Кандиды	0,5±0,4	0,1±0,09	p>0,05
Стаф. коагулазонегативный	0,5±0,4	0,2±0,1	p<0,01

Относительная частота выявления лактозонегативных и гемолизирующих E.coli в остром периоде ОКИ между группами достоверно не отличалась.

В целом, согласно полученным данным, у детей с АтД в острый период РВИ

нарушения биоценоза носили более выраженный характер, в частности, дисбиоз III степени у них диагностировался почти в 40% случаев, что более чем в 2 раза чаще, чем в группе сравнения (Таб. 5).

Таблица 5.

Глубина нарушений микрофлоры ЖКТ в остром периоде РВИ у детей АтД и без аллергической патологии.

Группы больных	Степень дисбактериоза					
	I степень		II степень		III степень	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основная группа (n=53)	12	22,6	20	37,7	21	39,7
Группа сравнения (n=50)	22	44,0	19	38,0	9	18,0
χ^2	5,33		0,01		5,86	
P	0,02		0,98		0,01	

У части детей сравниваемых групп (20 детей с РВИ без АтД и у 25 детей с РВИ на фоне АтД) нами было проведено исследование общего количества и спектра короткоцепочечных кислот (КЦК) методом ГЖХ. Особенностью метаболизма кишечной микрофлоры у детей с АтД в остром периоде РВИ, по нашим данным, является снижение общего уровня КЦК, преимущественно за счет уксусной кислоты, при повышении масляной кислоты и, особенно, её изоформы, различие достоверно ($p < 0,05$). Нами отмечено умеренное смещение анаэробного индекса (АИ) в сторону слабо отрицательных величин, что свидетельствует об активации анаэробной флоры, в первую очередь эубактерий и клостридий (Таб. 6).

Таблица 6.

Абсолютное и относительное содержание КЦК и их изоформ в копрофильtrate в острый период РВИ у больных с АтД и без АтД [M; 95% ДИ]

Показатель	Абсолютное содержание (мг/г)		Относительное содержание (ед)		P
	РВИ без АтД (n=20)	РВИ с АтД (n=25)	РВИ без АтД (n=20)	РВИ с АтД (n=25)	
ΣC_2-C_6	4,93 [2,18-6,57]	4,21 [1,82- 6,25]	-	-	$P_a > 0,05$
C_2	3,55 [1,87-4,91]	3,06 [1,70 - 4,62]	0,62 [0,48 - 0,71]	0,64 [0,52 - 0,75]	$P_a > 0,05$ $P_o > 0,05$
C_3	0,65 [0,27-1,24]	0,56 [0,21 -1,06]	0,18 [0,08-0,25]	0,14 [0,05 - 0,19]	$P_a > 0,05$ $P_o > 0,05$
C_4	0,42 [0,29-0,87]	0,65 [0,32 -1,23]	0,19 [0,52 - 0,75]	0,14 [0,08 - 0,21]	$P_a < 0,05$ $P_o > 0,05$
$i C_4$	0,046 [0,032-0,058]	0,10 [0,060- 0,151]	0,032 [0,021 - 0,052]	0,021 [0,009 - 0,033]	$P_a < 0,05$ $P_o > 0,05$
C_5	0,05 [0,03-0,09]	0,03 [0,02 - 0,08]	0,01 [0,003 - 0,021]	0,012 [0,004 - 0,023]	$P_a > 0,05$ $P_o > 0,05$
$i C_5$	0,10 [0,05-0,21]	0,09 [0,04 - 0,23]	0,010 [0,001 - 0,030]	0,02 [0,01 - 0,034]	$P_a > 0,05$ $P_o > 0,05$
C_6	0,010 [0,006-0,019]	0,013 [0,009 - 0,021]	0,002 [0,01 - 0,034]	0,003 [0,002 -0,006]	$P_a > 0,05$ $P_o > 0,05$
$i C_6$	0,01 [0,005-0,014]	0,01 [0,005-0,012]	0,001 [0,000 - 0,002]	0,002 [0,001 - 0,003]	$P_a > 0,05$ $P_o > 0,05$
iC_5/C_5	-	-	1,92	2,44	$P_o < 0,05$

			[1,05-2,98]	[1,54 - 3,84]	
АИ (Ед)	-0,60 [-0,44-0,87]	-0,49 [- 0,25 - 0,78]	-	-	$P_a > 0,05$

Примечание: P_a – различие между абсолютными значениями КЦК

P_o – различие между относительными значениями КЦК

Кроме этого, для детей с АтД на фоне РВИ характерно повышение содержания изомера валериановой кислоты по соотношению iC_5/C_5 , что может являться следствием снижения протеолитической активности факультативных анаэробов

Расчет индекса доминирования по Арнольди в период реконвалесценции РВИ показал сохранение разнонаправленности изменений степени доминирования микроорганизмов по численности у пациентов в группах сравнения в периоде реконвалесценции. Так, у детей с АтД можно отметить значительное снижение кишечной палочки и энтерококков, значительное увеличение доминирования клостридий при сохранении лидирующих позиций в доминировании по численности бифидобактерий (Рис. 7).

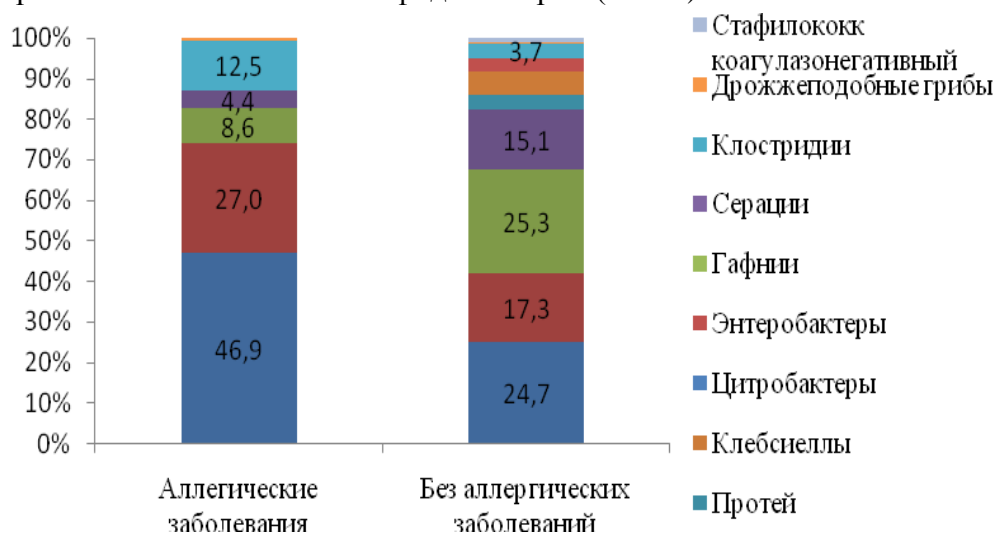


Рис. 7. Структура относительного индекса доминирования представителей микрофлоры ЖКТ в группах сравнения в периоде реконвалесценции РВИ, в %.

В основной группе в периоде реконвалесценции отмечалось дальнейшее снижение биологического разнообразия доминирующих видов - 7 против 10 в группе сравнения, что свидетельствует о нарастании тенденции к меньшей устойчивости экосистемы. При расчете индекса значимости видов в периоде реконвалесценции нами выявлено, что значимость в экосистеме бифидобактерий сопоставима в сравниваемых группах, повышение уровня лактобактерий более выражено в основной группе. При этом на фоне дальнейшего снижения уровня значимости кишечной палочки у детей с АтД, отмечалось сохранение повышенных показателей уровня значимости клостридий (Таб. 7).

В периоде реконвалесценции по отношению к острому периоду РВИ состояние кишечной микрофлоры в сравниваемых группах изменялось разнонаправленно. В группе больных с АтД наблюдается увеличение частоты дисбиоза II степени, и некоторое снижение частоты декомпенсированных нарушений микрофлоры, у всех детей с АтД в отдаленные сроки после РВИ имелись дисбиотические нарушения. В группе сравнения более чем в двух третьих случаев состав кишечной микрофлоры был нормальным или наблюдались минимальные отклонения. Дисбиоз III степени был диагностирован только у 8% детей из группы сравнения. Очевидно, что темпы восстановления микробиоты после перенесенной РВИ у детей с АтД существенно ниже, чем у детей без отягощенного аллергического фона.

Индекс значимости видов бактерий в сравниваемых группах больных в периоде реконвалесценции РВИ (ед) ($M \pm m$).

Виды бактерий	Дети с АтД (n = 53)	Дети без АтД (n = 50)	Достоверность различия
Бифидобактерии	29,4 \pm 2,6	29,3 \pm 2,6	p>0,05
Лактобактерии	53,0 \pm 2,9	21,0 \pm 2,4	p<0,05
Общее количество кишечной палочки	4,9 \pm 1,2	29,2 \pm 2,6	p<0,05
Энтерококки	0,9 \pm 0,5	16,7 \pm 2,2	p<0,05
Протей	0,0 \pm 0,0	0,6 \pm 0,4	p>0,05
Клебсиелла	0,0 \pm 0,0	2,00 \pm 0,8	p<0,05
Энтеробактер	0,0 \pm 0,0	0,5 \pm 0,4	p>0,05
Клостридии	11,8 \pm 1,9	0,7 \pm 0,5	p<0,05
Дрожжеподобные грибы	0,0 \pm 0,0	0,0 \pm 0,02	p>0,05
Стафилококк коагулазонегативный	0,0 \pm 0,0	0,07 \pm 0,16	p>0,05

Полученные результаты, как по данным классического бактериологического посева кала, так по изменению метаболической активности микрофлоры, позволяют нам сделать вывод о том, что у детей с АтД нарушения микробиоценоза более выражены. Это касается снижения в острый период РВИ основных видов облигатной флоры, причем по уровню лактобактерий различия достоверны. В группе детей с АтД в 2 раза чаще фиксировалось нарушение количественного состава УПФ, в титрах, превышающих допустимые, они выявлялись почти у двух третей больных.

В структуре АтД ограниченный процесс составил 35,8% (19 детей), распространенная 39,6% (21 ребенок), меньше всего было детей с диффузным поражением кожи - 13 (24,6%). Известен возрастозависимый характер поражения при АтД, у детей младших возрастных групп преобладала детская, а старших – взрослая фаза заболевания (Сергеев В.Ю., 2009). В связи с тем, что в возрастной структуре обследованной группы преобладали пациенты младшего и дошкольного возраста (73,1%), то и среди кожных изменений чаще отмечались экссудативные и эритемато-сквамозные высыпания, реже лихеноидные.

У большинства обследованных детей при поступлении АтД был в стадии неполной ремиссии, только у 7 детей (13,2%) имелись признаки активного воспалительного процесса (стадия обострения). У детей, включенных в исследование, при поступлении значения индекса колебались 7,5 до 83,1 балла (средний показатель 38,4). С учетом индекса SCORAD и частоты обострений в анамнезе, мы оценили тяжесть заболевания. Установлено, что чаще отмечалось среднетяжелое течение АтД, при котором индекс SCORAD колебался от 31 до 68, с числом обострений 1-2 в год. У 5 детей имело место тяжелое течение АтД с частыми обострениями или непрерывным рецидивированием (Рис.8).

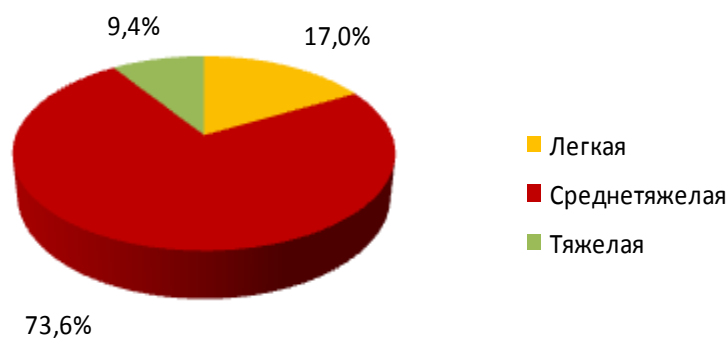


Рис.8. Структура атопического дерматита по степени тяжести

При изучении анамнеза детей с АтД было установлено, что у 27 детей (50,9%) отмечалось неблагоприятное течение беременности в форме гестоза, угрозы прерывания, анемии или патология родов, 6 детей (11,3%) родились преждевременно. Роды путем кесарева сечения отмечались у 5 детей (9,4%) с АтД. Известны протективные свойства грудного молока, продолжительно грудное вскармливание с рациональным введением прикорма снижает вероятность и уменьшает выраженность аллергической патологии, включая АтД и бронхиальную астму. Нами было отмечено, что раннее (до 3 месяцев) искусственное вскармливание у детей с АтД встречалось в анамнезе достоверно чаще, чем в группе сравнения, соответственно 32,1 и 16,0%, $p < 0,05$.

Кроме этого, вероятность развития АтД возрастает в случае отягощенной наследственности, особенно если аллергической патологией страдают оба родителя. Среди обследованных детей у трети имелась отягощенная наследственность, в том числе у 5 детей (9,4%), и по материнской, и по отцовской линии. Пищевая непереносимость имела место у 27 детей основной группы (50,9%), лекарственная у 15 (28,3%). Среди сопутствующей аллергической патологии можно отметить поллиноз (у 4 детей) и бронхиальную астму (у 3 детей). В структуре сопутствующей патологии у детей преобладали заболевания ЛОР-органов, нервной и пищеварительной системы, причем наибольшая суммарная отягощенность по сопутствующей патологии была отмечена в группе детей с АтД. В структуре болезней пищеварительной системы преобладали функциональные расстройства, паразитарные инвазии были отмечены в анамнезе четверти детей (24,3%).

В процессе пребывания в стационаре мы отметили отрицательную динамику выраженности клинических проявлений АтД у трети детей (18 больных, 34,0%). К моменту выписки из стационара (5-7 день после поступления) у этих детей усилился зуд, гиперемия, увеличилась площадь поражения. Среднее значение индекса SCORAD в основной группе выросло с 38,4 до 51,2 баллов. В дальнейшем эти дети осматривались через 3 и 6 месяцев после выписки. В динамике можно отметить рост числа детей с обострением АтД и увеличение индекса SCORAD к 3 месяцам и тенденцию к стабилизации кожного процесса к 6 месяцу (Рис.9).

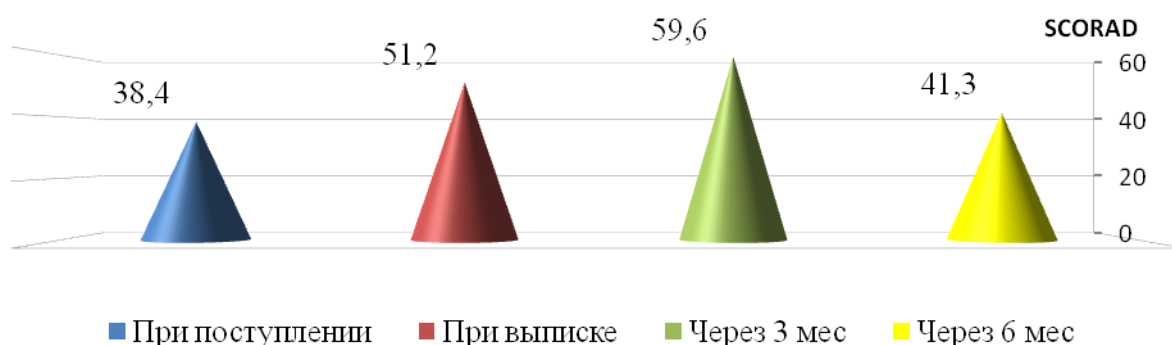


Рис. 9. Динамика индекса SCORAD в течение 6 месяцев после перенесенной РВИ.

Так же нами была проведена оценка динамики сывороточного уровня общего IgE у больных с АтД в различные периоды РВИ. В остром периоде РВИ уровень общего IgE был достоверно повышен как у больных с сопутствующим АтД так и в группе сравнения ($p < 0,05$). Причем, если в первом случае высокие титры общего IgE могли быть обусловлены сопутствующим аллергическим заболеванием, то его повышение в группе сравнения свидетельствует об участии аллергической реактивности в патогенезе РВИ. У детей с АтД, перенесших РВИ в дальнейшем наблюдалась тенденция к нарастанию сывороточного уровня IgE (в течение 3 месяцев после перенесенного заболевания). В группе сравнения, напротив,

уровень IgE достоверно снизился и нормализовался к 3 месяцам после перенесенной РВИ(Рис. 10).

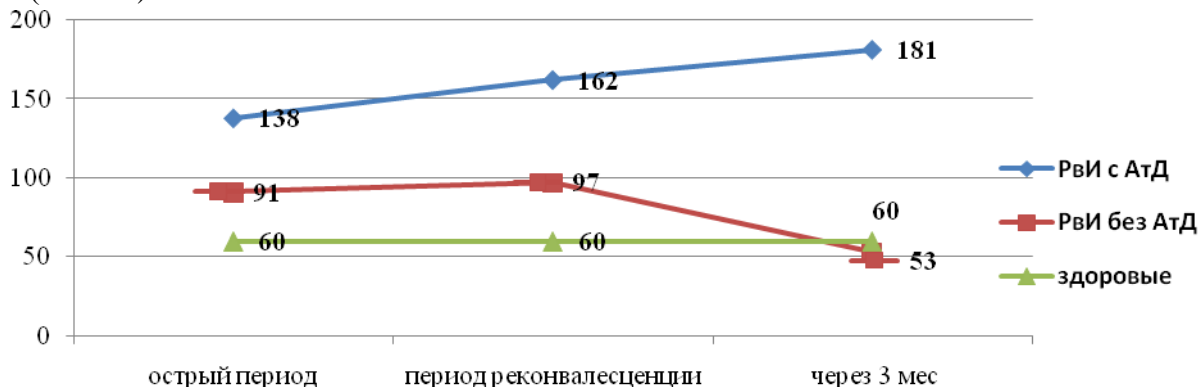


Рис.10. Динамика уровня общего IgE(МЕ/мл) у детей в различные периоды ротавирусной инфекции

Таким образом, мы можем констатировать, что для детей, перенесших РВИ, характерно ухудшение течения АтД, связанное, по-видимому, со стойким нарушением биоценоза кишечника и нарастанием уровня сенсибилизации. Лишь к 6 месяцу после инфекции происходит возвращение индекса SCORAD к исходным цифрам.

При разработке комплекса лечения РВИ и профилактики нарушений биоценоза кишечника и прогрессирования АтД мы исходили из ряда положений. Во-первых, лечение и профилактика должна начинаться как можно раньше, так как уже в первые дни РВИ формируются предпосылки для нарушений биоценоза и обострения АтД. Во-вторых, продолжительность профилактических мероприятий должна достигать 3 месяцев и более, в связи с тем, что нами установлен затяжной характер функциональных, микробиологических, иммунологических и проч. нарушений, создающих предпосылки негладкому течению РВИ, к обострению АтД. И, в-третьих, лечебно-профилактический комплекс должен обладать противовирусными, пробиотическими, противоаллергическими и иммуномодулирующими свойствами, исходя из патогенеза РВИ и АтД.

В связи с этим одним из компонентов комплекса, нами был выбран пробиотик *Lactobacillus rhamnosus* GG, обладающий доказанным эффектом в отношении лечения РВИ, коррекции дисбиоза и профилактики обострений АтД(И.Н.Захарова, 2014). Вторым компонентом, разработанного нами профилактического комплекса, стал препарат афинно очищенных антител к γ -интерферону, гистамину и CD4 лимфоцитам (Эргоферон®). Препарат обладает выраженным иммуностропным и противоаллергическим действием. Показан для профилактики и лечения ОКИ вирусной этиологии, профилактики бактериальных осложнений и предупреждения суперинфекций. В соответствии с инструкцией, продолжительность профилактического курса может составлять 1-6 месяцев, (РЛС, 2011). Оценка эффективности предложенного комплекса в части купирования симптомов ОКИ проводилась в день выписки из стационара, в части нормализации биоценоза кишечника, а так же профилактики рецидивов и прогрессирования АтД через 3 и 6 месяцев после начала РВИ по клиническим и лабораторным критериям.

Включение на ранних этапах предложенного нами комплекса не влияет существенно на продолжительность температурной реакции, интоксикации, рвоты, однако, продолжительность диарейного синдрома и сроки госпитализации в подгруппе детей получавших разработанный нами комплекс, оказались меньше на 1,1 и на 1,2 сут. соответственно, различие статистически значимо ($p < 0,05$) (Табл. 8).

Таблица 8.

Сроки купирования основных симптомов РВИ и госпитализации детей с атопическим дерматитом в зависимости от варианта лечения.

Проявления РВИ	Стандартная терапия, n=53, дни (M±m)	Комплексная терапия , n=53, дни (M±m)	P
Интоксикация	2,5 ±1,3	2,2 ± 1,2	>0,05
Повышение температуры	2,8±0,9	2,4 ±1,2	>0,05
Рвота	1,1±0,5	1,2±0,4	>0,05
Диарея	5,2±0,4	4,1±0,3	<0,05
Эксккоз	0,6±0,2	0,4±0,2	>0,05
Сроки госпитализации	5,7±0,3	4,5±0,2	<0,05

При включении в терапию РВИ в первые дни заболевания пробиотика LGG и противовирусного препарата с антигистаминным эффектом полная нормализация стула к моменту выписки из стационара, отмечалась достоверно чаще, чем у детей с АтД, получавших стандартную терапию (81,1 против 64,2%, $p < 0,05$). Выявленные отличия могут быть обусловлены как ускорением элиминации вируса, так и предупреждением активации УПФ. Кроме этого, в группе больных, получавшей разработанный лечебно-профилактический комплекс, значительно реже отмечалось затяжное и волнообразно течение РВИ.

В качестве исхода ОКИ в последние годы все чаще регистрируются, так называемые, постинфекционные функциональные расстройства ЖКТ (СРК, функциональная диспепсия), пищеварительные нарушения (лактазная недостаточность, вторичная панкреатическая недостаточность), а так же нарушения контаминации отделов ЖКТ (дисбиоз кишечника, СИБР) [D.Drossman, 2007]. При диагностике СИБР в нашем исследовании использовались клиничко-анамнестические критерии (метеоризм, вздутие живота, абдоминальная боль или дискомфорт, диарея, утомляемость, слабость, потеря веса), а так же спектр КЦК по данным ГЖХ (М.Д.Ардатская, 2009, Плотнокова и соавт, 2013).

В этой связи, при контрольных обследованиях через 3 и 6 месяцев после перенесенной РВИ мы проанализировали структуру и частоту исходов в сравниваемых подгруппах. Оказалось, что около трети детей с АтД (32,1%), получавших стандартную терапию РВИ в периоде поздней реконвалесценции имели пищеварительные нарушения. В тоже время у детей, получавших в течение 3 месяцев разработанный нами лечебно-профилактический комплекс, указанные гастроинтестинальные нарушения встречались достоверно реже (Табл. 9). К 6 месяцам после перенесенной РВИ, наблюдалась некоторая редукция симптомов пищеварительных нарушений, однако, в группе, не получавшей лечебно-профилактический комплекс с первых дней РВИ, они встречались чаще, чем в основной (32,1% и 15,1% соответственно).

Таблица 9

Частота пищеварительных нарушений через 3 месяца после РВИ у детей с АтД, получавших и не получавших комплексную терапию

Характеристики	Стандартная терапия, n=53		Комплексная терапия, n=53		P	χ^2
	Абс.	%	Абс.	%		
Мальабсорбция	9	17,0	5	9,4	0,26	1,34
СИБР	7	13,2	1	1,9	0,03	4,85
ФР ЖКТ	5	9,4	3	5,7	0,47	0,53
Всего детей с нарушениями	17	32,1	8	15,1	0,04	4,25

Для объективизации пищеварительных нарушений, в периоде поздней реконвалесценции РВИ, мы провели копрологическое обследование по методике Н.Г. Плетнева и соавт., 1998 с выделением синдромов нарушенного переваривания и всасывания. Панкреатическая недостаточность и колидистальный синдром так же выявлялись чаще у детей, не получавших разработанный нами комплекс (Рис. 11).

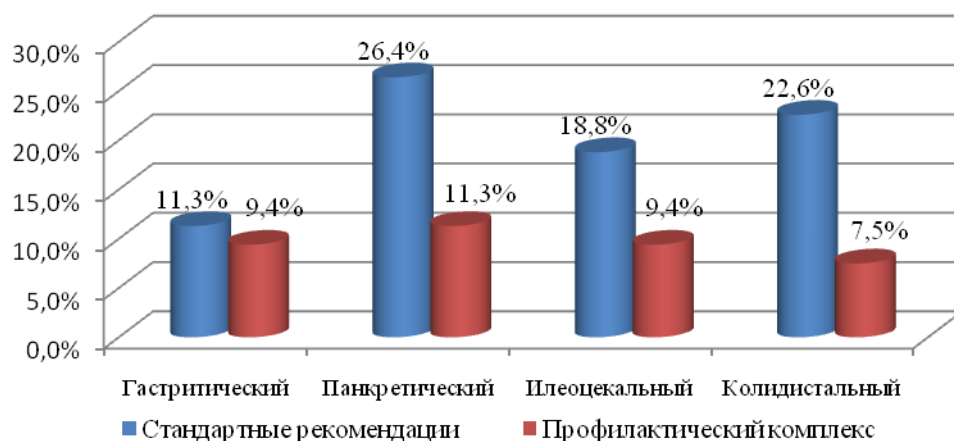


Рис 11. Частота копрологических синдромов у детей с АД, получавших и не получавших профилактический комплекс.

Патогенетически копрологические синдромы связаны с ФР ЖКТ и нарушениями контаминации кишечника, поэтому, закономерно, что снижение их распространенности в катанезе к 6 месяцам происходило параллельно.

Была проведена оценка эффективности разработанного нами лечебно-профилактического комплекса по микробиологическим параметрам, в том числе с применением индексов доминирования, значимости видов и колонизационной резистентности. Расчет индекса доминирования по Арнольди показал сходные показатели доминирования микроорганизмов у пациентов без аллергического анамнеза и у детей, получавших с первых дней лечения РВИ разработанный нами комплекс (Таб. 10). При расчете по числу бифидо- и лактобактерий, общему числу кишечной палочки, клостридий различия оказались достоверными ($p < 0,05$) (Таб.10).

Таблица 10

Индекс доминирования видов(%) в группах детей, получавших стандартное лечение и лечебно-профилактический комплекс.

Виды бактерий	Стандартные рекомендации (n = 53), $M \pm m$	Лечебно-профилактический комплекс (n = 53), $M \pm m$	Достоверность различий
Бифидобактерии	40,7 \pm 0,5	31,7 \pm 0,5	P<0,05
Лактобактерии	23,5 \pm 0,2	21,3 \pm 0,4	P>0,05
Кишечная палочка	7,5 \pm 0,3	24,3 \pm 0,5	P<0,05
Энтерококки	3,8 \pm 0,3	14,4 \pm 0,6	P<0,05
УПФ суммарно	0,9 \pm 0,4	1,3 \pm 0,3	P>0,05
Клостридии	10,9 \pm 0,2	4,1 \pm 0,2	P<0,05
Дрожжеподоб. грибы	0,5 \pm 0,2	0,4 \pm 0,2	P>0,05

Биологическое разнообразие микрофлоры ЖКТ у детей, получавших лечебно-профилактический комплекс в периоде реконвалесценции РВИ так же приближалось к показателям условно-здоровых детей (9 видов - у детей, получавших комплекс, 10 - у детей, без отягощенного аллергологического фона), что указывает на повышение устойчивости экосистемы на фоне приема лечебно-профилактического комплекса.

При анализе динамики содержания КЦК в копрофильtrate в сравниваемых подгруппах через 3 месяца после РВИ установлено, что у детей, не получавших предложенный нами комплекс, произошло дальнейшее снижение общего уровня КЦК и уксусной кислоты, сохранилось повышение концентрации масляной кислоты и её

изоформы($p < 0,05$), а так же изомера валериановой кислоты по соотношению iC_5/C_5 . Выявленные изменения свидетельствуют о сохранении сниженной протеолитической активности бактериоидов, при одновременной избыточной активности анаэробной флоры. В группе детей, получавших в течение 3 месяцев лечебно-профилактический комплекс в составе LGG(Нормобакт Л) и препарат «Эргоферон», наблюдалась нормализация показателей метаболической активности, что указывает на компенсацию нарушений биоценоза кишечника (Таб.11).

Таблица 11

Абсолютное и относительное содержание КЦКу реконвалесцентов РВИ с АтД, при стандартных и предлагаемых рекомендациях [М; 95% ДИ]

Показатель	Абсолютное содержание (мг/г)		Относительное содержание (ед)		P
	Стандартные рекомендации (n=15)	Профилактический комплекс (n=15)	Стандартные рекомендации (n=15)	Профилактический комплекс (n=15)	
ΣC_2-C_6	4,03 [1,67-5,84]	5,11 [2,93- 7,16]	-	-	$P1 > 0,05$
C_2	3,04 [1,64-4,41]	3,88 [1,97 - 4,88]	0,60 [0,41 - 0,78]	0,68 [0,52 - 0,81]	$P1 > 0,05$ $P2 > 0,05$
C_3	0,51 [0,23-1,12]	0,67 [0,29 -1,38]	0,13 [0,04-0,22]	0,17 [0,08 - 0,29]	$P1 > 0,05$ $P2 > 0,05$
C_4	0,67 [0,33-0,1,24]	0,41 [0,27 -1,02]	0,13 [0,04 - 0,25]	0,20 [0,08 - 0,29]	$P1 > 0,05$ $P2 > 0,05$
$i C_4$	0,06 [0,03-0,15]	0,48 [0,21- 0,765]	0,020 [0,011 - 0,032]	0,030 [0,019 - 0,039]	$P1 < 0,05$ $P2 > 0,05$
C_5	0,03 [0,02 - 0,08]	0,05 [0,03-0,09]	0,01 [0,003 - 0,024]	0,01 [0,004 - 0,023]	$P1 > 0,05$ $P2 > 0,05$
$i C_5$	0,09 [0,03-0,19]	0,11 [0,04 - 0,24]	0,021 [0,001 - 0,030]	0,024 [0,01 - 0,034]	$P1 > 0,05$ $P2 > 0,05$
C_6	0,015 [0,005-0,023]	0,009 [0,009 - 0,020]	0,003 [0,01 - 0,039]	0,002 [0,002 -0,03]	$P1 > 0,05$ $P2 > 0,05$
$i C_6$	0,01 [0,005-0,014]	0,01 [0,005-0,015]	0,002 [0,000 - 0,002]	0,001 [0,00 - 0,002]	$P1 > 0,05$ $P2 > 0,05$
АИ (Ед)	- 0,46 [-0,28-0,77]	-0,66 [- 0,28 - 0,93]	-	-	$P1 > 0,05$

Примечание: P1 – различие между абсолютными значениями КЦК

P2 – различие между относительными значениями КЦК

Комплексный анализ результатов микробиологического исследования толстокишечной микрофлоры выявил достоверное повышение значимости в экосистеме лактобактерий у детей, получавших модифицированную терапию. Кроме этого, была выявлена тенденция к повышению значимости кишечной палочки и энтерококков у детей, получавших лечебно-профилактический комплекс. В группе детей с АтД, получавших стандартное лечение повышенные показатели уровня значимости клостридий сохранялись. Была отмечена тенденция к повышению ИКР у детей, получавших лечебно-профилактический комплекс.

В целом, оценивая эффективность предложенного комплекса на состояние микрофлоры, можно отметить, что в группе детей, получавших разработанный нами комплекс с первых дней заболевания в течение 3 месяцев, имело место достоверное снижение частоты декомпенсированных нарушений микрофлоры и повышение частоты нормального состояния биоценоза или минимальных его нарушений.

Таким образом, нами показано, что темпы восстановления микробиоты после

перенесенной РВИ у детей с АтД, получавших лечебно-профилактический комплекс выше, чем у детей с АтД, получавших стандартное лечение и приближаются к темпам восстановления у детей без отягощенного аллергического фона. Важным фактором профилактики прогрессирования аллергического процесса явилась положительная динамика концентрации IgE в крови у детей с АтД, получавших лечебно-профилактический комплекс, что выразилось в нормализации его уровня к 3 месяцам после перенесенной РВИ, в то время как в группе сравнения в течение этого периода данный показатель нарастал.

У детей, получавших стандартную терапию РВИ, отмечалась отрицательная динамика клинических проявлений АтД как за время пребывания в стационаре, так и в течение 3 месяцев после выписки из него. Отрицательная динамика в течение первой недели заболевания имела место у трети детей, а среднее значение индекса SCORAD выросло с 38,4 до 51,2 баллов. В последующие 3 месяца у таких детей отмечалось увеличение индекса SCORAD. В группе детей с АтД, получавших лечебно-профилактический комплекс, на момент поступления в стационар тяжесть АтД по индексу SCORAD была сопоставима с группой стандартной терапии. Однако, в периоде реконвалесценции РВИ более благоприятное течение АтД наблюдалось у пациентов, получавших лечебно-профилактический комплекс, о чем свидетельствовали достоверно более низкие показатели индекса SCORAD и меньшее число рецидивов заболевания (Рис.12).

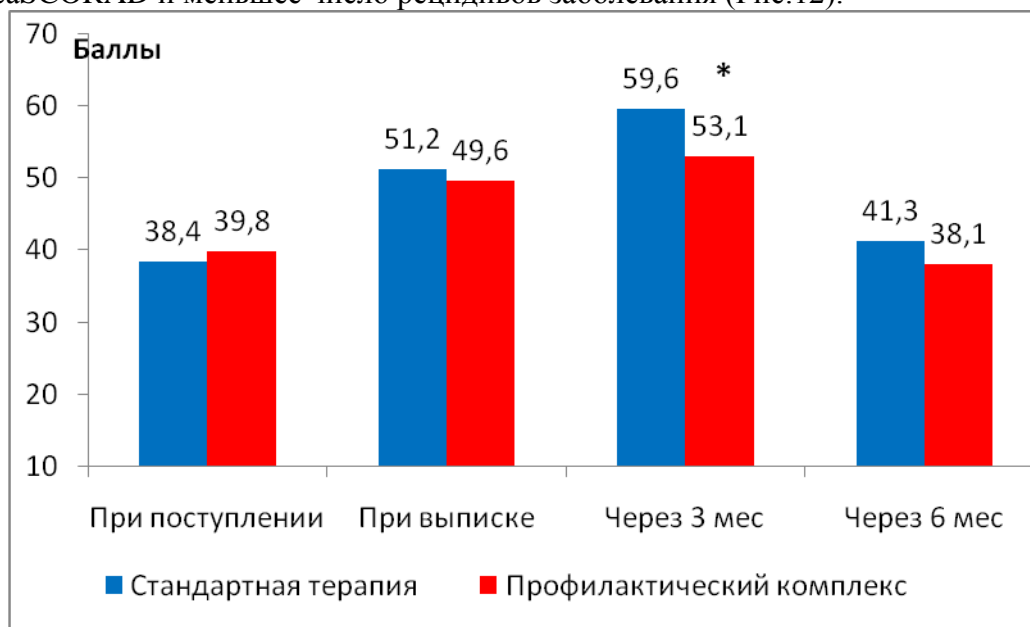


Рис. 12 Динамика индекса SCORAD в течение 6 месяцев после перенесенной РВИ у детей с АтД, получавших стандартную терапию и лечебно-профилактический комплекс (* - $p < 0,01$).

Различия в тяжести течения АтД по индексу SCORAD оказались достоверными через 3 месяца после выписки из стационара ($p < 0,05$), хотя следует отметить, что тенденция к облегчению течения АтД имела место и к выписке из стационара и через 6 месяцев в группе детей, получавших лечебно-профилактический комплекс. Доля детей, у которых в течение 6-месячного наблюдения были зарегистрированы рецидивы кожного процесса оказалась достоверно ниже так же в подгруппе, получавших разработанный нами комплекс (39,6% - 21 ребенок, по сравнению с 83,1% - 44 ребенка). Показатель снижения относительного риска (COP) обострения АтД при применении профилактического комплекса составил 52,3%, снижения абсолютного риска (CAP) 0,43. Среднее число больных, которых необходимо лечить, чтобы повысить вероятность развития благоприятного исхода (ЧБНЛ) равно 2,3

Таким образом, нами с помощью методов доказательной медицины доказана эффективность лечебно-профилактического комплекса, включающего пробиотик LGG (Нормобакт Л) и препарат «Эргоферон» не только для терапии РВИ, предупреждения

нарушений биоценоза и функциональных расстройств кишечника, но и для профилактики прогрессирования и рецидивирования АТД.

Выводы.

1. РВИ у детей с АТД характеризуется более частым вовлечением в воспалительный процесс дистальных отделов ЖКТ (в 32,3%), выраженным и длительным диарейным синдромом, волнообразным течением заболевания, сдвигом влево в лейкоцитарной формуле, высоким уровнем вирусно-вирусных и вирусно-бактериальных ассоциаций возбудителей (в 39,6% случаев) по сравнению с пациентами без аллергических заболеваний.

2. У трети детей с АТД, получавших стандартную терапию РВИ, в периоде реконвалесценции развиваются постинфекционные гастроинтестинальные нарушения, в виде сочетания синдрома мальабсорбции с СИБР, реже - постинфекционного СРК (преимущественно у детей школьного возраста), достоверно чаще чем у больных без атопии. Сохранение данных состояний спустя 6 месяцев после перенесенной РВИ у 15,1% позволяет их трактовать как стойкий исход.

3. В остром периоде РВИ у 58,5% детей с АТД имеет место снижение числа лактобактерий при сохранении доминирования облигатной флоры по индексу Арнольди и шкале Любарского, у 49,1% больных наблюдаются изменения состава эшерихий с появлением лактозонегативных штаммов и штаммов с гемолизирующей активностью, у 62,3% детей фиксируется рост условно-патогенной флоры на фоне снижения биологического разнообразия, у детей с АТД отмечается снижение общего уровня КЦК, преимущественно за счет уксусной кислоты, при повышении масляной кислоты и её изоформы, указанные изменения состава и метаболизма микрофлоры сохраняются в периоде реконвалесценции.

4. В процессе пребывания в стационаре у 34% детей с АТД, получающих стандартную терапию РВИ отмечается отрицательная динамика кожного процесса по индексу SCORAD, которая сохранялась в периоде реконвалесценции в течение 3 месяцев, восстановление исходных значений индекса у большинства детей отмечается к 6 месяцам после перенесенной РВИ, за этот период у 83,1% больных наблюдалось обострение кожного процесса.

5. Включение лечебно-профилактического комплекса, содержащего пробиотик *Lactobacillus rhamnosus* GG и противовирусное средство с антигистаминным и иммуномодулирующим эффектом, в терапию и реабилитацию РВИ на фоне АТД сокращает сроки выздоровления, улучшает отдаленные исходы заболевания, эффективно предупреждает нарастание дисбиотических нарушений и обеспечивает профилактику прогрессирования и рецидивирования АТД. Снижение относительного риска обострения АТД при применении профилактического комплекса составило 52,3%, абсолютного риска - 0,43, а среднее число больных, которых необходимо лечить, чтобы обеспечить профилактику рецидивов и прогрессирования АТД составляет 2,3.

Практические рекомендации.

1. Детям с атопическим дерматитом, больным РВИ в комплексной стартовой терапии рекомендовано ранее назначение лечебно-профилактического комплекса пробиотика *Lactobacillus rhamnosus* GG (Нормобакт-Л в возрастных дозах по 10-14 дней ежемесячно) и противовирусного препарата с антигистаминным и иммуномодулирующим эффектом «Эргоферон» (по схеме: в первые 2 часа каждые 30 мин, затем в течении первых суток еще 3 приема, со 2-х суток по 7-10 сутки принимают по 1 таблетке 3 раза в день, затем по 1 таблетке в день) на срок не менее 3 месяцев.

2. Для мониторинга состояния биоценоза кишечника у детей с АТД рекомендуется использовать интегральный подход, включающий, помимо традиционной микробиологической оценки, расчет индексов доминирования по Арнольди, разнообразия

видов, колонизационной резистентности, а также определение метаболической активности микрофлоры по спектру КЦК.

3. В течение 3-6 месяцев после перенесенной РВИ детям с АтД рекомендовано диспансерное наблюдение дерматолога и гастроэнтеролога.

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

- 1. Усенко Д.В., Шабалина С.В., Горелова Е.А. Инфекции и аллергия // Инфекционные болезни, 2010. – т. 8, №2, - с.68-74.***
2. Усенко Д.В., Горелова Е.А., Самарина А.А. Динамика состояния мукозального иммунитета при острых кишечных инфекциях у детей, страдающих атопическим дерматитом //Инфекционные болезни. – 2011. - т 9,приложение №2 - с.90-91.
3. Усенко Д.В., Горелова Е.А. Состояние микрофлоры желудочно-кишечного тракта при острых кишечных инфекциях у детей, страдающих атопическим дерматитом // Материалы Межрегиональной научно-практической конференции «Инфекционные болезни взрослых и детей: актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики», Астрахань, 24 – 25 сентября 2012., с.152-154.
- 4. Усенко Д.В., Горелов А.В., Шабалина С.В., Горелова Е.А. Клинико-лабораторные особенности острых кишечных инфекций у детей с атопическим дерматитом // Педиатрия им Г.Н.Сперанского. -2013 - т.92, №1. -с 40-45.***
- 5. Усенко Д.В., Горелова Е.А. Эффективность современных пробиотиков в терапии острых кишечных инфекций у детей с сопутствующим атопическим дерматитом // Инфекционные болезни.- 2013. - т.11, №3. - с 27-35.***
6. Усенко Д.В., Горелова Е.А. Влияние сопутствующей аллергической патологии на состояние микрофлоры желудочно-кишечного тракта при острых кишечных инфекциях у детей // Инфекционные болезни, 2013 т.11, приложение 1. Материалы V Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. Москва, 2013., с. 473-474
- 7. Горелова Е.А, Горелов А.В., Плоскирева А.А. Патент РФ на изобретение № 2525050 «Способ оценки степени тяжести острых кишечных инфекций у детей». 2014. Опубликовано 10.07.2013. Бюл.№19. МПК (51) GOIN 33/573 (2006.01)**
8. Горелова Е.А., Усенко Д.В. Тактика реабилитации детей с атопическим дерматитом, перенесших острые кишечные инфекции // Инфекционные болезни, 2014, том 12, приложение 1, Материалы VI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням .Москва, 2014, с. 73-74.
9. Горелова Е.А., Усенко Д.В. Динамика иммунологических показателей у больных острыми вирусными кишечными инфекциями детей с сопутствующим атопическим дерматитом // Инфекционные болезни, 2015 – т. 13, приложение 1. Материалы VII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием .Москва, 2015 г. - с. 340.
- 10. Плоскирева А.А., Горелова Е.А. Тактика терапии при острых кишечных инфекциях у детей // Лечащий врач. 2015. - № 6.- с. 24-30. ***
11. Усенко Д.В. , Горелова Е.А. Пробиотики в лечении острых кишечных инфекций у детей с сопутствующим атопическим дерматитом // Русс.медицин. журнал -2014.-№24.-с.1780-1784.
12. Брико Н.И., Битиева Е.А., Горелов А.В., Горелова Е.А., Кудрявцев В.В., Миндлина А.Я. Эпидемиология, клиника, лечение и иммунопрофилактика ротавирусной инфекции. Учебное пособие для врачей. // М.,2015. – 137с.
- 13. Усенко Д.В., Горелова Е.А., Рудык А.В. Применение энтеросорбентов в лечении кишечных инфекций у детей с сопутствующим атопическим дерматитом // Фарматека. -2015-№10.-с.31-35.***
14. Горелова Е.А., Усенко Д.В., Рудык А.В., Горелов А.В. Совершенствование терапии ротавирусной инфекции у детей с сопутствующим атопическим дерматитом // Материалы II съезда инфекционистов Узбекистана. - Ташкент, 2015.-с.43-44.

15. Горелова Е.А., Олисова О.Ю., Усенко Д.В. Исходы и пути оптимизации лечения ротавирусной инфекции у детей с атопическим дерматитом // Инфекционные болезни. - 2016. - т.14. - №1. –с. 80-85*

* -поименованы в перечне ВАК РФ

Список сокращений

АИ	анаэробный индекс
АтД	атопический дерматит
ГЖХ	газо-жидкостная хроматография
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИКР	индекс колонизационной резистентности
ИФА	иммуноферментный анализ
КОЕ	колониеобразующая единица
КЦК	короткоцепочечные кислоты
ОАК	общий анализ крови
ОКИ	острая кишечная инфекция
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РВИ	ротавирусная инфекция
СО	слизистая оболочка
ФР	функциональные расстройства
ЦНС	центральная нервная система