

*С.А. Кособуцкая*

## РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДОШКОЛЬНИКОВ И ПУТИ ИХ ОЗДОРОВЛЕНИЯ

*ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Минздрава России*

**Резюме:** В исследовании изучены клинико-иммунологические и микробиологические особенности часто болеющих дошкольников организованных коллективов и проведена оценка эффективности применения у ЧБД с дисбиозом толстой кишки комплекса препаратов Циклоферон в таблетках и пробиотического препарата Биовестин-лакто. Группу исследования составили 38 детей часто болеющих острыми респираторными инфекциями (ОРИ) и имеющих функциональные нарушения кишечника, и 35 эпизодически болеющих детей, которые являлись группой сравнения. Все дети были в возрасте 4-6 лет и посещали организованный коллектив более 2-х лет. Установлено, что сочетание препаратов Циклоферон и Биовестин-лакто стимулирует гуморальный и клеточный иммунный ответ, нормализуя субпопуляционный состав иммунокомпетентных клеток (CD8), иммунорегуляторный индекс и повышает уровень сывороточного иммуноглобулина А. Комплекс обладает выраженной профилактической активностью, которая проявляется снижением частоты ОРИ в 2 раза, осложнений в 1,5 раза, а также тяжести течения заболевания.

**Ключевые слова:** часто болеющие дети, функциональные нарушения кишечника, острые респираторные инфекции, иммунитет.

**Актуальность.** Частые респираторные заболевания у детей являются как медицинской, так и социальной проблемой. К часто болеющим детям (ЧБД) относят детей, которые достоверно чаще, чем среднестатистический ребенок, переносят ОРЗ, не связанные со стойкими врожденными, наследственными или приобретенными патологическими состояниями.

По данным разных авторов, часто и длительно болеющие дети составляют от 15% до 75% детской популяции, и на эту группу приходится более 60% всех заболеваний детского возраста.

В последнее десятилетие устойчиво сохраняется тенденция к росту числа ЧБД, что требует проведения своевременных реабилитационных мероприятий и разработки новых организационных форм оздоровления детей этой группы. При этом большое значение имеет повышение устойчивости организма ребенка с помощью иммуномодулирующих препаратов профилактической и лечебной направленности.

**Цель исследования:** изучение клинико-иммунологических и микробиологических особенностей часто болеющих дошкольников организованных коллективов и оценка эффективности применения у ЧБД с дисбиозом толстой кишки комплекса препаратов Циклоферон в таблетках и пробиотического препарата Биовестин-лакто.

Работа проводилась на базе детских садов различных районов города Воронежа. Под наблюдением находилось 38 детей часто болеющих острыми респираторными инфекциями (ОРИ) и имеющих функциональные нарушения кишечника, и 35 эпизодически болеющих детей, которые являлись группой сравнения. Все дети были в возрасте 4-6 лет и посещали организованный коллектив более 2-х лет.

У наблюдаемых детей изучался анамнез жизни и развития, путем анкетирования матерей и анализа первично-отчетной медицинской документации. Лабораторное обследование детей проводилось в интерморбидном периоде и не ранее чем через

месяц после окончания любого инфекционного процесса. Оценивалось состояние микробиоценоза толстой кишки стандартной микробиологической методикой, исследовалась периферическая кровь (8 показателей гемограммы), изучались параметры клеточного и гуморального звеньев иммунитета с помощью типирования лимфоцитов с использованием моноклональных антител и определения концентрации сывороточных иммуноглобулинов методом ИФА. Проводилось исследование иммуноглобулинов в копрофильтратах и в слюне с помощью сэндвич-иммуноферментного анализа на базе Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского МЗ РФ.

Степень иммунологических расстройств оценивалась по формуле А.М. Земскова и методом частотного анализа (А.М. Земсков, 1990 год).

Профилактическая эффективность комплекса препаратов оценивалась при диспансерном наблюдении детей через 3 месяца после окончания курса по частоте, тяжести и продолжительности повторных ОРИ; а также по влиянию на состояние микробиоценоза кишечника, общего и местного иммунитета через 10-14 дней после окончания приема препарата. Контрольную группу составили 20 ЧБД в тот же эпидемический сезон, того же возраста, посещающих те же детские организованные коллективы, заболевания у которых лечились симптоматически, без применения индукторов интерферона.

**Результаты и их обсуждение.**

Таблица 1

Характеристика исходного уровня заболеваемости детей, получивших комплекс препаратов Циклоферон и Биовестин-лакто и детей контрольной группы

Признак	Группы наблюдения		
		Циклоферон и Биовестин-лакто, (n = 35)	Контрольная группа ЧБД, (n = 20)
Кратность случаев ОРЗ у одного ребенка, абс/%	4	17/56,7	11/55,0
	5	8/26,7	5/25,0
	6	5/16,7	3/15,0
	7	-	1/5,0
Количество детей с осложненным течением ОРИ	абс/%	24/80,0	17/85,0
Количество эпизодов ОРЗ	абс/%	138	89
Количество эпизодов ОРИ, протекавших с осложнением	абс/%	46/33,3	28/31,5
Число случаев ОРЗ на 1-го ребенка		4,6	4,45

У 35 детей с клиническими проявлениями функционального нарушения желудочно-кишечного тракта, у которых отмечались боли в животе – 65,7%, запоры – 37,1%, неустойчивый характер стула - 45,7%, сниженный аппетит - 32,9% и обложенность языка - 34,4%. При первичном исследовании состояния микробиоценоза кишки установлены нарушения в количественном и качественном составе микрофлоры. Это проявлялось в снижении логарифма концентрации бифидобактерий ниже нормы у 14,7% детей, лактобактерий у 35,3% обследованных (Lg5 – 58,3%, Lg4 –

41,7%), в дисбалансе количества полноценной кишечной палочки у 76,5%(из них в виде снижения у 46,2%, увеличение – у 53,8%), частота обнаружения эшерихий с нарушенной ферментативной активностью у 47,1%, гемолизирующие формы эшерихий у 5,9%.

У 58,8% детей наблюдалось присоединение условно-патогенных микроорганизмов: Proteus –31,6% (vulgaris – 100,0%), Staph. aureus – 10,5%, грибы рода Candida – 57,9% (рисунок 3).

При исследовании состояния клеточного и гуморального звеньев иммунитета у ЧБД с дисбиозом кишки до применения комплекса препаратов выявлено достоверное снижение среднего значения IgA в сыворотке крови относительно уровня ЭБД ( $0,89 \pm 0,12$  и  $1,7 \pm 0,23$ , при  $p < 0,01$ ), фагоцитарного показателя (ФП) ( $74,7 \pm 2,56$  и  $80,5 \pm 1,62$ , при  $p < 0,05$ ) и фагоцитарного числа (ФЧ) ( $7,2 \pm 0,53$  и  $9,35 \pm 0,84$ , при  $p < 0,05$ ). Маркерами иммунных нарушений у ЧБД с дисбиозом кишечника оказались:  $CD3/CD4_1^-$   $ФЧ_1^-$   $IgA_2^-$ . Уровень IgA отклонялся от значения ЭБД на 47,6%. Таким образом, анализ формулы выявил заинтересованность всех звеньев иммунитета: клеточного, неспецифического иммунитета с преимущественным изменением гуморального звена за счет снижения IgA.

По результатам частотного анализа до начала терапии признаки значительного иммунологического дисбаланса обнаружены у 88,6% детей. Значительное изменение общего количества CD3 отмечалось в 22,9%. По субпопуляции CD4 нарушения значимых степеней выявлены у 20,0%, причем его снижение встречалось в 5 раза чаще, чем увеличение. Изменение активности CD8 обнаружено у 20,0% детей, у большинства с повышением их функциональной активности (71,4%). Индекс иммунорегуляции был нарушен у 22,9% дошкольников, преимущественно снижен. Уменьшение количества фагоцитирующих клеток выявлено у 35,3% и фагоцитарное число снижено было 18,8% детей.

Нарушения уровня CD20 было у 27,8%, уровня IgG - у 45,7% ЧБД, а IgA в сыворотке крови - у 19,4% и всех в виде его снижения (рис.4).

Исследование иммуноглобулинов в слюне не выявило отличий в содержании IgG у ЧБД и ЭБД ( $48,0 \pm 0,09$  и  $41,8 \pm 0,013$ ). Тогда как, sIgA в слюне у ЧБД с дисбиозом кишечника был достоверно ниже, чем у ЭБД ( $63,4 \pm 0,02$  и  $135,0 \pm 0,032$ , при  $p < 0,001$ ).

В копрофильtrate ЧБД с дисбиозом кишечника по сравнению с ЭБД отмечалось повышение уровней IgG ( $257,9 \pm 0,06$  и  $67,2 \pm 0,02$ , при  $p < 0,001$ ) и sIgA ( $31,0 \pm 0,007$  и  $20,1 \pm 0,008$ ).

Анализ клинических данных через 3 месяца после окончания профилактического курса лечения комплексом препаратов Циклоферон и Биовестин-лакто показал достоверное снижение ОРИ среди наблюдаемых детей (таблица 2).

Таблица 2

Профилактический эффект комплекса препаратов Циклоферон и Биовестин-лакто(по данным диспансеризации детей через 3 месяца после окончания курса)

Признак		Группы наблюдения			
		Циклоферон и Биовестин-лакто, (n=20)		Контрольная группа (n = 20)	
Кратность случаев ОРЗ у одного ребенка	Эпизоды ОРЗ	абс	%	абс	%
		1	8	80,0	8

	2	1	10, 0	6	40, 0
	3	1	10, 0	1	6,7
	4	-		-	
Не болели ОРИ		10	50,0*	1	5,0*
Количество детей, заболевших ОРИ		10	50,0*	15	75,0*
Количество детей с осложненным течением ОРИ		3	30,0*	10	50,0*
Число случаев ОРЗ на 1-го ребенка		0,65*		1,53*	
Индекс эффективности		1,76			
Показатель защищенности, %		43,78			

\* - отличия достоверны при  $p < 0,05$

Хотя в группе контроля мы наблюдали снижение заболеваемости в 2 раза по сравнению с исходным уровнем, что мы связываем с тем, что за период наблюдения дети стали на 1 год старше (5-6 лет) и иммунная система стала более зрелой, однако, в группе ЧБД, получивших препараты Циклоферон и Биовестин-лакто, относительно детей контрольной группы заболеваемость снизилась в 2 раза. Индекс эффективности составил 1,76, а показатель защищенности – 43,78%. На фоне приема препарата перенесли ОРИ 5 человек (16,7%), во время которых все дети принимали препарат Циклоферон по лечебной схеме. Заболевание протекало у 4 человек в легкой форме и лишь у одного ребенка в среднетяжелой форме с развитием осложнения (бронхит), однако заболевание не приняло затяжного характера.

В течение первого месяца после окончания курса лечения заболело 15% детей, они перенесли заболевание в легкой форме со слабо выраженными симптомами интоксикации и без развития осложнений. В течение 2-го месяца - 20% детей, осложнения развились у половины. В контрольной группе заболели в течение 1-го месяца 30% и 2-го - 40%, заболевания протекали преимущественно в среднетяжелой форме, а осложнения развились в 83,3% и 75,0% случаев соответственно. В общей сложности за период эпидемиологического подъема заболеваемости ОРИ переболело 50% детей из группы ЧБД, получавших препараты Циклоферон и Биовестин-лакто и у трети из них сопровождалось развитием осложнений. Повторные респираторные инфекции за время наблюдения перенесли лишь 2 человека, в контрольной группе – 7.

При этом доля детей, ни разу не болевших ОРИ в течение 3 месяцев среди детей, получавших препараты, возрастает с 0 до 50% и она в 2 раза выше, чем среди детей контрольной группы. Частота наиболее характерных осложнений ОРИ снижается более чем в 1,5 раза.

При повторном исследовании микропейзажа кала количество высевов кишечной палочки с пониженным содержанием снизилось в два раза (с 35,3% до 17,1%). Уменьшился процент выявления эшерихий с нарушенной ферментативной активностью (с 47,1% до 2,9%). У всех детей произошло повышение уровней бифидобактерий и лактобактерий до нормы, условно-патогенные микроорганизмы в динамике определялись лишь в 11,4% случаев (*Staph. aureus* – 25,0%, грибы рода *Candida* – 75,0%).

Комплекс препаратов оказал благоприятное воздействие на клеточное и гуморальное звенья иммунитета, способствуя ликвидации возникшего дисбаланса. На его фоне достоверно снизился уровень CD8, вследствие чего нормализовался

иммунорегуляторный индекс. Фагоцитарное число и фагоцитарный показатель оставались на прежнем уровне.

Согласно данным частотного анализа достоверно уменьшилось количество нарушений CD3 (у 22,9% детей до лечения и у 6,9% после) и CD4 (27,8% и 3,6%). Частота отклонений CD20 снизилась в 7.7 раз. Более чем в 2 раза снизился удельный вес детей с нарушенным фагоцитарным показателем. Содержание IgG нормализовалось у 43,8% детей. Количество детей со сниженным содержанием Ig A в сыворотке крови у уменьшилось в 3 раза (19,4% и 6,7%), кроме того, отклонение от нормативного уровня снизилось с 47,6% до 32,2%. В общей сложности, согласно данным частотного анамнеза, количество нарушений значимых степеней по клеточному и гуморальному звеньям иммунитета у ЧБД с дисбиозом кишечника после приема препаратов Циклоферон и Биовестин-лакто уменьшилось в 1,5-2 раза (рис. 1).

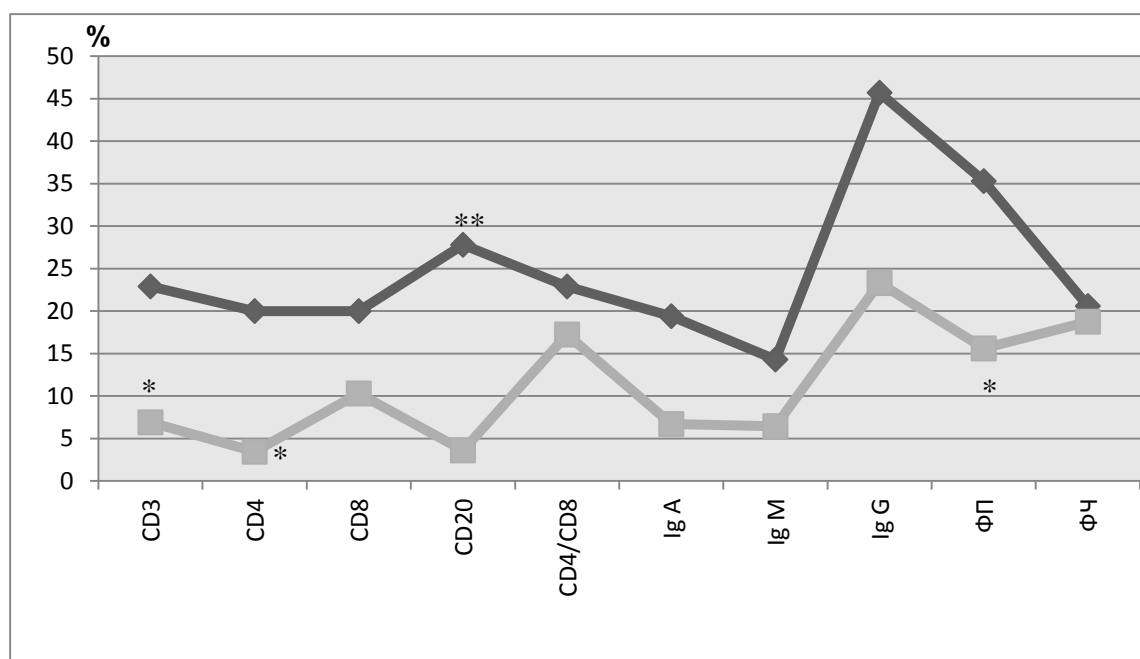


Рис. 1. Частота иммунных нарушений до и после назначения Циклоферон и Биовестин-лакто

\* - достоверность отличий от исходного уровня при  $p < 0,05$ ,

\*\* - достоверность отличий от исходного уровня при  $p < 0,01$ .

Формула мишеней действия препаратов имела вид  $CD8_1^- CD4/CD8_1^+ IgA_1^-$ . Формула расстройств иммунной системы у ЧБД с дисбиозом кишечника до начала терапии имела вид:  $CD3/CD4_1^- ФЧ_1^- IgA_2^-$ . Сопоставление данных формул показало совпадение по 2 основным параметрам.

После проведенного лечения содержание IgG в слюне достоверно увеличилось (в 3,1 раза). Содержание sIgA повысилось до уровня ЭБД. В копрофильtrate также отмечалась нормализация уровней IgG и sIgA.

#### Выводы:

1. Комплекс препаратов Циклоферон и Биовестин-лакто стимулирует гуморальный и клеточный иммунный ответ, нормализуя субпопуляционный состав иммунокомпетентных клеток (CD8), иммунорегуляторный индекс и повышает уровень сывороточного иммуноглобулина А. Влияет на состояние местного иммунитета, повышая защитные свойства слизистых оболочек. Восстанавливает нарушенный микробиоценоз толстого кишечника.

2. Комплекс препаратов Циклоферон и Биовестин-лакто обладает выраженной профилактической активностью, которая проявляется снижением частоты ОРВИ в 2 раза, осложнений в 1,5 раза, а также тяжести течения заболевания.

3. Результаты данного исследования позволяют рекомендовать комплекс препаратов Циклоферон и Биовестин-лакто для ЧБД, имеющих нарушения общего и местного иммунитета, количественные и качественные изменения микрофлоры толстого кишечника, в составе терапии ЧБД и может использоваться с этой целью в организованных детских коллективах.

### *Литература*

1. Дисбактериоз кишечника у детей. Традиционные и нетрадиционные подходы к лечению и профилактике: Метод. рекомендации / В.Н.Ярыгин [и др.]. – М., 2000. – 56 с.
2. Земсков В.М. Принципы дифференцированной иммунокоррекции / В.М.Земсков, А.М.Земсков // Иммунология. - 1996. - № 3. - С. 4-6.
3. Коровина Н.А. Профилактика и коррекция нарушений микробиоценоза кишечника у детей раннего возраста / Н.А.Коровина, З.Н.Висирева, И.Н.Захарова. – М.: РМАЛО, 1995. – 32 с.
4. Костоломова Г.А. Клинико-иммунологический анализ дисбиотических состояний у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г.А.Костоломова ; Тюмень, 2001. - 25 с.
5. Куваева И.Б. Микробиологические и иммунные нарушения у детей / И.Б.Куваева, К.С.Ладдодо. – М.: Медицина, 1991. – 240 с.
6. Микробиология желудочно-кишечного тракта. Коррекция микрофлоры при дисбактериозах кишечника / Учебное пособие – М.: МЗ РФ, 1999. – 80 с.
7. Новые комбинированные иммунобиологические препараты в лечении вирусно-бактериальных инфекций у детей: Пособие для врачей / Л.Ф.Феклисова [и др.]. – М., 2002. – 16 с.

*SA Kosobutskaya*

## **SURVEY RESULTS SICKLY PRESCHOOL AND THEIR RECOVERY**

*Voronej Medical University them. NN Burdenko*

**Abstract:** In iisledovanii studied clinical and immunological and microbiological features of frequently ill preschoolers organized groups and assessed the efficacy of the FIC with complex dysbiosis colon TSikloferon drugs in tablets and probiotic preparation Biovestin-lacto. study group consisted of 38 children are often ill with acute respiratory infections (ARI) and with functional bowel disorders, and 35 occasionally ill children, who were the comparison group. All the children were aged 4-6 years and attended an organized team for more than 2 years. It was found that the combination of drugs and TSikloferon Biovestin lacto-stimulating humoral and cellular immune response, normalizing subpopulations of immune cells (CD8), immunoregulatory index and increases the level of serum immunoglobulin A. The complex has a pronounced preventive activity, which manifests itself decrease the frequency of ARI 2 times, complications of 1.5 times, and the severity of the disease.

**Keywords:** sickly children, functional bowel disorders, acute respiratory infections, the immune system.

### **References:**

1. Disbakterioz kishechnika u detej. Tradicionnye i netradicionnye podhody k lecheniju i profilaktike: Metod. rekomendacii / V.N.Jarygin [i dr.]. – М., 2000. – 56 s.
2. Zemskov V.M. Principy differencirovannoj immunokorrekcii / V.M.Zemskov, A.M.Zemskov // Immunologija. - 1996. - № 3. - S. 4-6.

3. Korovina N.A. Profilaktika i korrekcija narushenij mikrobiocenoza kishhechnika u detej rannego vozrasta / N.A.Korovina, Z.N.Visireva, I.N.Zaharova. – M.: RMALO, 1995. – 32 s.
4. Kostolomova G.A. Kliniko-immunologicheskij analiz disbioticheskikh sostojanij u detej : avtoref. dis. ... kand. med. nauk / G.A.Kostolomova ; Tjumen', 2001. - 25 s.
5. Kuvaeva I.B. Mikrobiologicheskie i immunnye narushenija u detej / I.B.Kuvaeva, K.S.Laddodo. – M.: Medicina, 1991. – 240 s.
6. Mikrojekologija zheludochno-kishhechnogo trakta. Korrekcija mikroflory pri disbakteriozah kishhechnika / Uchebnoe posobie – M.: MZ RF, 1999. – 80 s.
7. Novye kombinirovannye immunobiologicheskie preparaty v lechenii virusno-bakterial'nyh infekcij u detej: Posobie dlja vrachej / L.F.Feklisova [i dr.]. – M., 2002. – 16 s.

**Сведения об авторах:** С.А. Кособуцкая-к.м.н., ассистент кафедры гистологии ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.