

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

Нурматова Н.Ф.

**ВЗАИМОУСЛОВЛЕННОСТЬ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ
ГЕПАТИТОВ И ЛЯМБЛИОЗНОЙ ИНВАЗИИ У ДЕТЕЙ**

(Монография)

14.00.09 – Педиатрия

Ташкент – 2022

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

«УТВЕРЖДАЮ»
Начальник Управления науки
и образования д.м.н., профессор
У.С.Исмаилов
«09» _____ 2022 г.

Нурматова Н.Ф.

ВЗАИМОУСЛОВЛЕННОСТЬ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ
ГЕПАТИТОВ И ЛЯМБЛИОЗНОЙ ИНВАЗИИ У ДЕТЕЙ

(монография)

«Ташкент-2022»
УзР Соғлиқни сақлаш
вазирлиги Илмий факультетини
Мудавирлик ва таълим Бўлими
09.02.22
№ Ду-11/1442

Ташкент-2022 г.

УДК: 616.36-002.2:616.993.161.22-053.2-07/085

ББК: 55.1

Нурматова Н.Ф.// « Взаимообусловленность течения хронических гепатитов и лямблиозной инвазии у детей »: монография / ООО «TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI», Ташкент -2022г.- 162 с.

Нурматова Наргиза Фатхуллаевна – доцент кафедры пропедевтики детских болезней Ташкентской медицинской академии, доктор медицинских наук

Рецензенты:

Косимов И.А. Профессор кафедры Инфекционных болезней и детских инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии ТашПМИ, доктор медицинских наук

Миррахимова М.Х. Доцент кафедры Детские болезни №1 ТМА, доктор медицинских наук

Монография рассмотрено и утверждена на заседании проблемной комиссии ТМА, протокол №1 от 13.09.2022 г.

Монография рассмотрено и утверждена на заседании Ученого Совета ТМА, протокол №2 от 28.09.2022 г.

Ученый секретарь Ученого Совета ТМА

Исмаилова Г.А.

Монография посвящена одной из проблем современной педиатрии – хроническим гепатитам и лямблиозной инвазии у детей. В монографии на основании собственных исследований и литературных данных выдвигает собственное предположение о патогенетических механизмах и закономерности развития сочетанной вирусно-паразитарной инфекции у детей, больных ХГВ.

Монография предназначена для студентов медицинских ВУЗов, педиатров, врачей общей практики, магистров и всех интересующихся данным вопросом.

ISBN: 978-9943-8995-0-6

© Нурматова Н.Ф.

© ООО«TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI», 2022.

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ..... 7

П

Р ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ХРОНИЧЕСКОМ

Е

Д

И

А

Л

О

В

И

Д

Р

А

И

О

С

О

М

И

Д

Н

О

В

И

Д

Н

И

1.4. Подходы к лечению лямблиозной инвазии и нарушения

ГЛАВА II. ИНФОРМАТИВНОСТЬ И ЗНАЧИМОСТЬ СОВРЕМЕННЫХ

3.2. Некоторые показатели функционального состояния печени у детей,

3.3. Характеристика состояний маркерного профиля HBV у детей,

3.4. Состояние сенсibilизации организма у детей, больных ХГВ с

4.1. Качественная и количественная оценка нарушений микробиоценоза

4.2. Оценка микробиоценоза кишечника у детей, больных ХГВ на фоне

4.3. Характеристика микробиоценоза кишечника у детей, больных ХГВ на

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АлАТ	аланинаминотрансфераза
АсАТ	аспартатаминотрансфераза
АСЛ	антигенсвязывающие лимфоциты
ВГВ	вирусный гепатит В
ГГТП	гаммаглутаматтранспептидаза
ГЦК	гепатоцеллюлярная карцинома
ДК	дисбактериоз кишечника
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИФА	иммуноферментный анализ
КОЕ	колониеобразующие единицы
ОВГВ	острый вирусный гепатит В
ПЦР	полимеразная цепная реакция
СМП	среднемолекулярные пептиды
УПМ	условно-патогенная микрофлора
ХВГ	хронический вирусный гепатит
ХГВ	хронический гепатит В
ЦП	цирроз печени
ЩФ	щелочная фосфатаза
анти НВеАg	антитела к антигену инфекционности вирусного гепатита В
анти НВsАg	антитела к поверхностному антигену вирусного гепатита В
НВsАg	поверхностный компонент антигена вирусного гепатита В
НВеАg	антиген инфекционности вирусного гепатита В
НВV-ДНК	геном вируса гепатита В

ПРЕДИСЛОВИЕ

Мастерство врача педиатра определяется не только достаточным практическим опытом, но и глубоким пониманием и знанием основных положений фундаментальных медицинских наук. Искусство врача заключается в умении у каждого больного увидеть не только симптомы, характерные для той или иной болезни, но и патофизиологические механизмы, определяющие каждый симптом в отдельности и течение заболевания в целом, особенно в детском возрасте. Именно такой подход позволит врачу сориентироваться в громадном количестве лекарств и методик лечения, выбрать минимум оптимальных средств и сформировать индивидуализированную программу лечения.

Настоящая монография представляет возможность читателю получить знания по вопросам улучшения качества диагностики и дифференциальной диагностики ХГВ у детей и лямблиозной инвазии, так же приводятся методы противолямблиозной терапии с индивидуальным подходом в коррекции микробиоценоза кишечника.

Неоспоримым достоинством монографии является то, что она может быть использована в качестве справочника любым врачом, сталкивающимся с данными заболеваниями. Монография представляет интерес для студентов медицинских вузов, врачей общей практики, педиатров.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ В И ЛЯМБЛИОЗНОЙ ИНВАЗИИ У ДЕТЕЙ: ВЗАИМООБУСЛОВЛЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ

1.1 Современные представления о хроническом гепатите В у детей

Хронические вирусные гепатиты являются одна из наиболее важных проблем здравоохранения в XXI веке, которые наносят значительный экономический ущерб и нередко приводящих к инвалидизации детей. Несмотря на крупные достижения в её изучения, в настоящее время остается традиционно актуальной для мирового и отечественного здравоохранения. Это обусловлено значительным нарастанием частоты формирования ХВГ уже в раннем детском возрасте, отсутствием эффективной терапии и непредсказуемостью прогноза [12:5-23, 17:28-30с., 46:5-6с., 48:14-16с., 58:22-24с., 61:19-20с., 63:66-67с., 69:64-66с., 86:5-6с., 87:13-14с., 94:5-8., 95:5-7с., 96:5-6с., 117:4-5с., 120:61-62с., 128:54-55с., 158:13-14., 239:181-182с., 244:20-25с., 266:347-348с., 277:428-429с., 281:98-100с., 282:219-220с., 292:360-362с.].

Гепатит В по современным представлениям, как и другие вирусные гепатиты, является самостоятельной нозологической формой, имеющей свои эпидемиологические особенности [70:5-6с., 119:24-25с., 197:15-17с., 210:437-455с., 276:28-34с., 281:97-107с., 295:149-150с.]. Ежегодно в мире более 50 млн. человек заражаются гепатитом В, который входит в первую десятку причин смертности населения, унося ежегодно жизни около 1,5 млн. человек, и относится с высоким хронизирующим и онкогенным потенциалом. В мире насчитывается более 2 млрд человек, имеющих маркеры перенесенной HBV-инфекции. Около 400 млн человек являются хроническими носителями HBV [9: 32-33с., 12:7-9с., 20:21-22с., 65:37-38с., 88:4-6с., 211:451-452с., 237:158-160с., 254:1118с., 284:359-360с.]. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) в мире насчитывается более 500 млн. человек инфицированных вирусом гепатита В и около 150 млн. вирусом гепатита С. Выделяют регионы с *высокой* (тропическая Африка, Юго-Восточная и Центральная Азия, часть Южной Америки), *умеренной* (юго-восток Европы, Ближний Восток, Япония, Северная Африка, Индия, часть Южной Америки) и *низкой* (Северная Америка, Западная Европа и Австралия) распространенностью HBV, в которых уровень инфицированности (частота выявления маркеров HBV, в том числе AbHBs, AbHBcor) составляет соответственно 70-90%; 20-55% и 4-6%, а уровень

носительства (частота выявления HBsAg): 8-20%; 2-7% и менее 2% отмечается снижение (в 10-15 раз) уровня заболеваемости.

Важно отметить, в связи с реализацией программ вакцинопрофилактики против гепатита В в Республике Узбекистан, начатая более 15 лет назад, среди лиц группы риска, привело к резкому снижению заболеваемости ВГВ, особенно среди детского контингента. Однако, истинная заболеваемость существенно выше, поскольку в 50% случаев острой инфекции протекают инapparантно и выпадают из поля зрения медицинских работников [97:439с., 98:5-7с., 153:23-24с., 163:93-94с., 195:5с., 204:34-38с., 233:805-807с.]. Для Республики Узбекистан характерны региональные особенности эпидемического процесса, связанные с этническими особенностями уклада жизни коренного населения, численностью семей и возрастной структурой. Показатели заболеваемости ВГВ в 2013 году составили 1,5 на 100 тыс. населения, тогда как в 2005 году эта цифра достигала до 8,85 на 100 тыс. населения. Следует отметить, что показатели в отдельных регионах республики были не одинаковыми. Сравнительно высокие показатели, превышающие среднереспубликанские уровни, были зарегистрированы в Бухарской, Джиззахской, Навоийской областях и Республике Каракалпакистане в 2013 г. Существенный вклад в это вносит способность вируса к различным мутациям, что в отдельных случаях является причиной случаев неэффективной вакцинации (2-40%), развития латентных или, в противоположность – тяжелых прогрессирующих форм гепатита В (до 25%) с быстрой эволюцией в ЦП (8-20%) и ГЦК (до 5,4%), требующие трансплантации печени [57:15-16с., 193:64-66с., 332:451-452с.].

Проблема ХГВ актуальна и в педиатрии, так как риск заражения детей, постоянно возрастает за счет роста инфицированности женщин детородного возраста и возможности перинатальной передачи инфекции от матери к ребенку. Анализ путей заражения HBV у детей с ХГВ показывает, что около 50% случаев заболевания обусловлено передачей вируса от матери ребенку. Удельный вес других путей заражения ниже [51:22-24с., 131:107-109с., 165:3с., 283:360-361с.]. Частота инфицирования детей от матерей, больных ВГВ, по данным литературы, колеблется в широких пределах, от 40,0 до 90,0 % случаев, и во многом зависит от используемых лабораторных методов. Однако, по данным В.Ф.Учайкина и др. исследователей, в 42,8-55,7% случаев оно происходит впервые годы жизни. Больные ХГВ, а также бессимптомные носители HBsAg формируют вокруг себя очаги инфекции. Заражение ВГВ у детей происходит как естественным путем (перинатальном, контактно-бытовым), так и при проведении медицинских или иных парентеральных манипуляций. В последние годы возросла роль как

источника HBV инфицирования, таких процедур, как нанесение татуировок, пирсинг. А также возрастает инфицированность за счет вовлечения в процесс подростков, употребляющих наркотические препараты [180:8-15с., 276:28-30с., 300:443-446с., 311:41-43с.].

Риск вовлечения в эпидемический процесс семьи, определяется активностью инфекционного процесса (наличие HBeAg у HBsAg носителя), уровнем санитарно-гигиенической культуры и экономическим положением семьи. Интенсивность распространения ВГВ в семье HBsAg носителя выше, чем в семье больного с острой инфекцией, что связано с более длительным контактом членов семьи с источником HBV-инфекций (больные ХГВ) [200:32-33с., 205:112-114с., 206:85с., 261:100-102с.].

Длительность инкубационного периода вирусного гепатита В варьирует в зависимости от способа заражения – в среднем два месяца после переливания крови и ее препаратов, в остальных случаях (горизонтальная передача) инкубационный период может удлиняться. Заболевание поражает детей всех возрастных групп, начиная с периода новорожденности, у большинства имеет среднетяжелое течение, со склонностью к хронизации и переходу в хронический гепатит и цирроз печени. Отмечено наличие связи между генетическими факторами, возрастом ребенка и характером иммунной системы на внедрение HBsAg [206:85-86с., 272:172-174с.].

Установлено, что за последние годы с появлением современных методов диагностики, чаще выявляется инфицированность HBV-инфекций, которые до 25% взрослых и 95% новорожденных становятся хроническими носителями [163:90-92с., 172:66с.]. У одной трети хроническая инфекция принимает характер здорового носительства, у двух третей приводит к развитию цирроза печени и гепатоклеточной карциномы [117:4-5с., 145:19-20с., 208:20-21с., 302:1530-1531с.]. У инфицированных больных высокими дозами вируса может развиваться фульминантный гепатит с острым массивным некрозом гепатоцитов, нередко приводящим к летальному исходу [176:61-62с., 181:50-52с., 190:11-13с., 217:77-79с., 218:715-716с., 263:747-748с., 264:254-255с., 300:442-443с.].

Ряд авторов признает, что решающую роль в патогенезе ХГВ играет взаимодействие хозяина и вируса, причем в персистенции вируса более важное значение имеет генотип хозяина, в том числе с генетически детерминированным слабым иммунным ответом [36:31-32с., 90:45-46с., 219:61-63с., 230:125-128с., 235:312-314с., 331:8-10с., 331:192-194с.].

Синдром вторичной иммунной недостаточности, характерный для детей с ХГВ, определяет хронизацию патологического процесса, способствует генерализации воспалительных процессов, развитию

осложнений, снижению или отсутствию клинического эффекта от базисной терапии и повышению летальности [2:18-20с., 154:31-32с., 155:30-31с., 159:38-39с., 179:146-150с., 198:487-490с., 203:21-23с., 333:116-118с.]. Установлено, что возраст в момент инфицирования является одним из определяющим факторов: носительство HBV с наибольшей частотой (90%) развивается у новорожденных, у 40-70% детей до 3 лет и у 30% детей в возрасте до 6 лет [9:32-34с., 178:287-291с.].

С внедрением новых высокоспецифичных методов выявления специфических маркеров (полимеразной цепной реакции, метода гибридизации *in situ*, иммуногистохимических методов) в патогенезе ХГВ важное значение имеет выделение двух качественно различных биологических фаз развития HBV инфекции: репликативной, при которой вирусная HBV-ДНК и все вирусные субкомпоненты кодируются в большом количестве и интегративной, при которой генный аппарат вируса объединяется с генным аппаратом гепатоцита. В стадии репликации вируса в сыворотке больных персистируют HBeAg, HBcAg или анти-HBc класса IgM, HBV-ДНК, ДНК-полимераза, HBV-RNA⁺, возможно и HBsAg. Для стадии интеграции вируса характерно обнаружение в сыворотке HBsAg, анти HBc класса Ig G, анти HBe [24:18-20с., 85:154-160с., 151:215-220с., 172:66-67с., 271:63-70с.].

Серодиагностика вирусного гепатита В включает в себя детекцию HBsAg, HBeAg, HBcAg, а также антител к ним в крови пациента. Единственным серологическим маркером, который однозначно указывал на активность вируса, его высокую вирулентность и инфекционность, являлся HBeAg. Кроме того, персистирование HBeAg при отсутствии антител к нему (HBeAg) является прогностическим признаком хронизации инфекции [196: 147-152с., 207:292-295с.]. Стойкое повышение активности цитолитических ферментов является неблагоприятным прогностическим признаком и может указывать на переход острого гепатита в хронический и цирроз печени. По мере прогрессирования цирроза печени с развитием декомпенсированной портальной гипертензии наблюдается тенденция к снижению и даже нормализации активности аминотрансфераз крови.

У больных ХГВ клинические проявления зависят от фазы процесса – они наиболее выражены в стадии обострения. Наблюдается гипербилирубинемия, гепатоспленомегалия, поражение желчных путей, усиленный сосудистый рисунок на щеках и спине, гипергаммаглобулинемия, аутоиммунные сдвиги. Постоянными признаками являются гепатомегалия и спленомегалия [3:19-20с., 15:8-10с., 93:12-14с.].

Нарушение детоксицирующей функции печени приводит к развитию синдрома интоксикации и эндотоксемии, обусловленная

распадом гепатоцитов, нарушением метаболизма (накопление аммиака, конъюгированного билирубина, среднемолекулярных пептидов и др.) и оттока желчи, а также поражения желудочно-кишечного тракта, что является одним из ведущих синдромов ХВГ [11:58-60с., 14:174с., 37:89-90с., 91:22-27с., 138:11-13с., 159:37-39с., 166:22-24с.].

Наряду с ростом хронического вирусного гепатита (до 45% в структуре соматической патологии) значительно возрастает заболеваемость инфекциями, вернувшимися после многолетнего отсутствия или регистрации на спорадическом уровне. Известно, что кишечные паразитозы представляют актуальную эколого-медико-социальную проблему. По данным ВОЗ в России ежегодно регистрируется около 2 млн больных паразитарными болезнями. В настоящее время известно более 60 тыс. видов паразитов, причем более 500 из них могут существовать в организме человека. Одним из наиболее распространенных среди населения Земли паразитозов является лямблиоз (до 20-30%) [1:114с., 23:5-10с., 26:141-143с., 35:25-29с., 75:35с., 77:8-9с., 173:24-26с., 209:447-450с., 212:15-16с., 228:156-157с., 229:76-77с., 304:31-33с., 320:19-20с.]. В частности, по данным экспертов ВОЗ в странах Азии, Африки и Латинской Америки ежегодно лямблиозом заражается около 200 млн. человек, а клиническими формами страдает 500 тыс. больных в год. При этом до 80% приходится на детей и подростков, с большей выявляемостью у детей от 2-х до 8 лет (50%), а к 16 годам снижается до 7-10% [29:9с., 78:7-9с., 82:65-66с., 109:16с., 164:124-128с., 221:480-484с., 222:1769с., 232:7-8с., 238:563-565с., 262:29-31с., 296:11-18с., 334:179-182с.].

1.2. Особенности поражения желудочно-кишечного тракта у детей при патологии печени

Патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), возникающая на фоне вирусных гепатитов, также играет важную роль в механизмах развития заболевания и его клиническом течении. Вовлечение печени в патологический процесс при нарушении функции кишечника обусловлена их анатомической близостью, тесной связью кровоснабжения и общей иннервацией. Наличие единой физиологической связи печени и кишечника по механизму гепатоэнтеральной циркуляции желчных кислот и продуктов метаболизма кишечной микрофлоры обуславливает взаимодействие в реализации всех жизненно важных функций организма. Именно в этом контуре происходят основные процессы, характеризующие пигментный обмен, обмен липидов (синтез, транспорт и метаболизм фракций

холестерина, апо-липопротеидов), развитие жировой дистрофии печени и другие обменные процессы. Поэтому нарушение любого звена этого механизма сопровождается повреждением и страданием всей системы [73:38-40с., 144:407-409с., 161:17-19с., 162:15-18с.].

Постоянным спутником поражения хронического гепатита и цирроза, являются симптомы поражения кишечника, заключающиеся в нарушении моторно-эвакуаторной функции, диспептических расстройств и дисбактериоза кишечника. При усугублении патологического процесса симптомы нарушения функции кишечника зачастую выступает на первый план, и прикрывают основное заболевание [149:51-54с., 183:74-81с.].

В организме человека существует два основных органа детоксикации: печень, осуществляющая защиту организма путем окислительных реакций, и микрофлора ЖКТ, которая использует для этих целей гидролитические процессы обновления. Нарушение взаимодействия этих систем приводит к взаимным функциональным и структурным изменениям в них самих и организме в целом. Поэтому, гепатоэнтеральную циркуляцию различных органических и неорганических соединений можно без преувеличения причислять к кардиальным гомеостатическим механизмам. Снижение детоксицирующей функции микрофлоры ЖКТ при дисбиозе кишечника увеличивает нагрузку на ферментные системы печени и при определенных условиях способствует метаболическим и структурным изменениям [162:15-18с., 183:73-80с.].

Кишечный дисбактериоз может оказывать воздействие на течение патологического процесса в билиарной системе и служить предпосылкой к развитию в ней воспалительного процесса. Аномально размножившиеся микроорганизмы продуцируют нежелательные продукты метаболизма (индол, скатол, аммиак, сероводород), в связи с чем увеличивается нагрузка на печень. В развитии дисбактериоза у больных гепатитом принимают участие многие факторы, в частности функциональные нарушения печени, нарушения желчеобразования и желчевыделения, ферментопатии. Это подтверждается обнаружением в желчи кишечной палочки, энтерококка, протей, дизентерийных бактерий. Отмечено, что при гепатитах А и В снижается функциональная активность антиэндотоксиновых факторов. Транслокация грамотрицательных бактерий и их эндотоксинов из кишечника в кровотоки при дисбактериозах и нарушениях барьерной функции печени могут вызывать развитие воспалительных процессов, лежащих в основе развития сопутствующих заболеваний [170:90-94с., 189:15-18с., 273:108-110с., 275:1096-1100с.].

Подтверждением сказанному являются многочисленные работы, в которых сообщается, что острые и хронические гепатиты сопровождаются выраженными патологическими сдвигами в составе микрофлоры кишечника, а именно: возникновением дефицита облигатных микроорганизмов и ростом контаминации толстой кишки [167:61-64с., 168:13-15с., 169:15-17с., 189:18-20с.]. Установлена, что при заболеваниях печени дисбактериоз выявляется в 50-100% случаев, при этом преобладает дисбактериоз II и III степени – у 50-70%, против I степени – у 20-30% и IV степени – у 5-10%. У больных с хроническим вирусным поражением печени дисбиоз толстой кишки регистрировался в 94,6% случаев при хроническом гепатите С и в 87,5% при ХГВ. При этом клинические проявления дисфункции кишечника в виде диареи или задержки стула отмечались авторами не более, чем у 30% больных [150:18-20с., 194:469-471с.]. Нарушение состава микрофлоры отягощает клиническое течение заболевания и является фактором, участвующим в создании фона для неблагоприятного исхода патологического процесса, а также, тяжесть клинических проявлений заболевания нередко связывают с выраженностью изменений микроэкологии кишечника. По данными А.С. Созинова (2002) и И.Г. Закирова (2002) показаны высокая частота изменения микробиоценоза желудочно-кишечного тракта при ХВГ, отличия их от изменений в общей популяции больных дисбиозом кишечника в регионе и их связь с длительностью хронического процесса в печени [72:21-35с., 73:38-40с., 167:61-64с.]. Федосьина Е.А. (2009) выявила отрицательное влияние измененного бактериального содержимого кишечника на функциональные способности печени у больных циррозом печени, которые диагностировались дисбактериозы от умеренного со снижением бифидобактерий до выраженного со снижением количества кишечной палочки, её антогонистической активности, увеличением УПФ (кокков, протей, грибов). Изменение микробиотопа кишечника могут не только свидетельствовать о прогрессировании процессов в печени и степени его декомпенсации, но и прогнозировать развитие энцефалопатии [183:76-80].

В литературе имеется сведения, что микрофлора кишечника активно участвует в формировании иммунобиологических реакций организма. Бактериальные модулины бифидо- и лактобактерий стимулируют синтез иммуноглобулинов, интерферонов, цитокинов, увеличивают количество комплемента, повышают активность лизоцима, стимулируют созревание макрофагально-гистиоцитарной системы, принимают участие в метаболизме холестерина и желчных кислот, что, безусловно, имеет значение при патологии печени [43:89-91с., 161:17-19с., 183:79-81с.]. При нарушении синтеза и транспорта желчи существуют предпосылки для изменений биоценоза кишечника,

способствующие развитию не только условно-патогенной, но и патогенной микрофлоры. Циркуляция в организме таких больных эндотоксинов кишечных бактерий создает дополнительную нагрузку на купферовские клетки печени, поддерживает воспалительные изменения, что часто затрудняет функционирование и регенерацию печени, а вирусная инфекция в свою очередь может способствовать персистенции патогенных бактерий в организме больного [162:15-17с., 253:1280-1284с., 269:1466-1470с.].

При хронических гепатитах возникают предпосылки для снижения барьерной функции печени при дисбалансе микробиоты пищеварительного тракта и при увеличении пропорции потенциально патогенных грамотрицательных бактерий ведет к значительному накоплению в просвете кишечника эндотоксинов. Эндотоксемия – процесс, который определяется как циркуляция в крови бактериального эндотоксина в концентрации выше 1 EU/ml. Эндотоксины, проникая через слизистую оболочку кишечника в местную систему кровообращения, а затем через воротную вену в печень, воздействуя на моноклеары синусоидов и гепатоциты, потенцируют неблагоприятные действия других токсикантов. До 90% всех эндотоксинов высвобождается факультативно анаэробными грамотрицательными бактериями. Эндотоксины в избыточном количестве повреждают клеточные мембраны, нарушают ионный транспорт, вызывают фрагментацию нуклеиновых кислот, индуцируют образование продуктов свободного радикального окисления, инициируют апоптоз и другие [33:84-88с., 101:27-29с., 168:14-16с., 190:12-14вс., 328:1416-1419с.].

Таким образом, хронические гепатиты, цирроз печени и другие заболевания печени ассоциированы с функциональными и структурными повреждениями кишечной стенки. Это отражается в увеличении проницаемости кишечной стенки для макромолекул и бактерий, приводит к нарушению микрофлоры кишечника. Развивающийся эндотоксикоз становится основным механизмом, поддерживающим метаболические нарушения, что способствует образованию «порочного круга» патогенеза основного заболевания.

1.3. Лямблиозная инвазия у детей и аспекты диагностики

Наряду с ростом хронического вирусного гепатита (до 45% в структуре соматической патологии) значительно возрастает заболеваемость инфекциями, вернувшимися после многолетнего отсутствия или регистрации на спорадическом уровне. Известно, что кишечные паразитозы представляют актуальную эколого-медико-социальную проблему. По данным ВОЗ в России ежегодно

регистрируется около 2 млн больных паразитарными болезнями. В настоящее время известно более 60 тыс. видов паразитов, причем более 500 из них могут существовать в организме человека. Одним из наиболее распространенных среди населения Земли паразитозов является лямблиоз (до 20-30%) [1:114с., 23:5-10с., 26:141-143с., 35:25-29с., 75:35с., 77:8-9с., 173:24-26с., 209:447-450с., 212:15-16с., 228:156-157с., 229:76-77с., 304:31-33с., 320:19-20с.]. В частности, по данным экспертов ВОЗ в странах Азии, Африки и Латинской Америки ежегодно лямблиозом заражается около 200 млн. человек, а клиническими формами страдает 500 тыс. больных в год. При этом до 80% приходится на детей и подростков, с большей выявляемостью у детей от 2-х до 8 лет (50%), а к 16 годам снижается до 7-10% [29:9с., 78:7-9с., 82:65-66с., 109:16с., 164:124-128с., 221:480-484с., 222:1769с., 232:7-8с., 238:563-565с., 262:29-31с., 296:11-18с., 334:179-182с.].

Возбудителем лямблиоза у человека является *Lambliа intestinalis*, относящаяся, к типу простейших, классу жгутиковых. Этот возбудитель первым обнаружил в фекалиях человека с диареей А.В. Левенгук и описал в 1681 г. Впоследствии эти простейшие были подробно описаны в 1859 г. Д.Ф. Лямблем в Праге и они были названы в честь этого ученого. В международной нозологической классификации оно получило название жардиаз (*giardiasis*) по имени французского исследователя А.Жиарда, также описавшего этот вид протозойной инфекции в 1915 г. Основным источником инфекции является человек. Однако установлено, что лямблии паразитируют в организме кошек, собак, мышевидных грызунов [258:10-14с.]. От больного ребенка в сутки с каловыми массами выделяется до 900 млн. цист возбудителя, в то время как заражающая доза составляет всего 8-10 цист. Заражение человека происходит фекально-оральным путем, при попадании цист лямблий в желудочно-кишечный тракт, водным, контактно-бытовым и пищевым путями [245:18-22с.]. Остается невыясненным вопрос о способности лямблий, паразитирующих у животных, заражать человека, хотя генетические исследования показали, что две из 7 генетических групп паразитируют и у человека, и у животных, остальные 5 являются специфичными по отношению к хозяину. Высока степень вероятности заражения путем прямого контакта «от человека человеку» в дошкольных детских коллективах и дети (в возрасте от 2 до 8 лет) относятся к группам риска из-за недостаточной санитарной культуры, высокой интенсивности пристеночного пищеварения, создающей оптимальные условия для размножения лямблий, и незрелости иммунной системы. Установлена, что на интенсивность развития лямблий оказывают благоприятное влияние: молодой возраст хозяина, преимущественно углеводный характер питания, сопутствующие заболевания ЖКТ [148:47-49с.,

231:607-609с., 268:11-18с., 288:75с.]. Тенденции к снижению зараженности лямблиями не наблюдается, она повышается даже в развитых странах, например, в США [221:471-473с., 232:2-4с., 329:14-16с.], а Узбекистан относится к эндемичным регионам по многим паразитарным заболеваниям, включая лямблиоз [5:5-7с., 6:84с., 123:92-93с., 124:5-7с.].

Воротами инфекции при лямблиозе являются верхние отделы тонкого кишечника. Вегетативные формы лямблии паразитируют в верхних отделах тонкой кишки, где размножаются в огромном количестве. К слизистой оболочке лямблия прикрепляется передней частью тела, на которой имеется присасывательный диск, а задний конец остается свободным. На одном месте трофозоиты фиксируются непродолжительное время. По данным Cotton J.A. (2011), многократные прикрепления к слизистой оболочке и открепления от нее приводят к раздражению нервных окончаний стенки кишечника, разрушают гликокаликс. Механическое повреждение слизистой оболочки тонкого кишечника и разрушение гликокаликса лямблиями способствует развитию дисбактериоза, в том числе кандидозного, так как грибы рода *Candida* выделяют витамины группы В, необходимые для жизнедеятельности лямблий. Нередко при лямблиозе по данным авторов, в кале обнаруживают *H.pylori*, условно-патогенные микроорганизмы, грибы, которые сами стимулируют процесс размножения лямблий в кишечнике, а также снижается уровень общей кишечной палочки, бифидо- и лактобактерий, участвующих в процессе пищеварения и всасывания [103:7-9с., 171: 259с., 236:925-930с., 255:193-194с.].

Многочисленными исследованиями показано, что лямблиозная инвазия приводит к значительному изменению активности ряда ферментов в сыворотке крови, в том числе и антиоксидантов. Это обуславливает нарушения клеточных мембран и способствует увеличению риска инфицирования организма оппортунистическими инфекциями, в том числе гепатитом, острыми диарейными заболеваниями [18:78-80с., 74:30-32с., 122:14-16с., 213:502-504с., 240:72-74с.]. Но имеются данные, что у здорового человека с нормальной кишечной флорой, попавшие вредные микробы яйца глистов, лямблии проходят транзитом через кишечник. У человека с наличием заболеваний органов пищеварения, с угнетением желудочной секреции, воспалением слизистой кишечника, панкреатите, в том числе и хроническом гепатите, наличием дисбактериоза этого не происходит [213:502-504с., 227:262-264с.].

В последние годы появились работы о длительном персистировании синдрома раздраженного кишечника, развивающемся после перенесенного лямблиоза. При этом, рецидивирование и усиление

симптомов со стороны ЖКТ, присутствовавших до заражения лямблиями, наблюдается и после элиминации паразитов [260:524-528с., 291:309-311с., 323:329-331с.].

Анализ системного и местного иммунного ответа при лямблиозе привел Jimenez et al. (2004) к выводу, что *G.lamblia* индуцируют преимущественно Th2-ответ, о чем свидетельствует и часто регистрируемое повышение уровня сывороточного Ig E. Гистологически выявлена эозинофильная инфильтрация слизистой [267:11-15с.]. Достаточно постоянно встречаются аллергодерматозы, в том числе и крапивница, причем они чаще диагностируются у детей младшего возраста [115:5-10с., 116:143-145с.]. Одним из факторов, способствующих развитию аллергодерматозов, является нарушение проницаемости кишечного барьера при лямблиозе [152:82-90с., 318:93-95с.]. В эксперименте установлено, что период элиминации лямблий характеризуется повышением CD4⁺-, но не CD8⁺-лимфоцитов в слизистой двенадцатиперстной тонкой кишки, а также повышением уровня кишечных IgG и IgA антител. Аллергизацию также провоцирует способность лямблий угнетать индигенную кишечную микрофлору и их ферментативную активность. При хронизации лямблиоза отмечается снижение содержания CD3⁺ и CD4⁺-лимфоцитов в периферической крови [251:35-38с., 312:101-102с.].

Относительно вовлечение в патологический процесс ткани печени при лямблиозе не существует на сегодняшний день единого мнения. Появились сообщения о возможности развития участков воспалительной инфильтрации печеночной ткани при лямблиозе с образованием мелких абсцессов, формированием холангита, воспалительных деструктивных изменений стенки желчного пузыря. Следует отметить, что возможность паразитирования лямблий в желчном пузыре и протоках печени признают не все исследователи, однако развития гепатобилиарной и билиарно – панкреатической патологии при лямблиозе не вызывает сомнения. Такие больные жалуются на боли в правом подреберье, горечь во рту, горькие отрыжки, болезненность при пальпации желчного пузыря. Положительные желчно – пузырьные симптомы, результаты фракционного дуоденального зондирования свидетельствуют о дискинетических расстройствах билиарной системы со спазмами или атонией сфинктернопаллилярной области при наличии лямблий [4:19-20с., 16:111-112с., 71:74-75с., 214:212-214с., 293:274-278с.]. Результаты УЗИ органов брюшной полости также свидетельствуют о патологии билиарно – панкреатической системы в виде гипотонуса и гипертонуса сфинктера желчного пузыря, явлений холестаза. По данным Корниенко Е.А. (2009), лямблии раздражая слизистую оболочку двенадцатиперстной кишки, оказывают рефлекторное воздействие на

моторику желчного пузыря и желчевыводящей путей, обуславливая развитие дискинезии. Аналогичным нарушением приводит угнетение простейшими выработки холецистокинина и секретина [110:46-48с., 111:3-5с.].

В литературе есть работы посвященные сочетанию гастроэнтерологической патологии и лямблиоза [102:106-107с., 135], ОВГ и лямблиоза [5, 49, 140, 141]. Функциональное состояние желчевыводящих путей при ВГА в сочетании с лямблиозом изучено Гардеробовой Л.В. с соавт. (2006). Исследователи показали, что на фоне инвазии отмечается более тяжелое течение ВГА с выраженным болевым синдромом и гепатомегалией. Желтушный период имел отличительные особенности, как отсутствие существенных различий в показателях билирубина и ферментемии, хотя нормализация биохимических показателей при сопутствующей инвазии происходила более медленно (в 4 раза) [49:12-15с.].

Нарушения микробиоценоза толстой кишки изучена в работе И.В.Партиной (2011) у детей при салмонеллезе, ассоциированном с лямблиозом. Установлено, что практически у всех (95,7%) детей с салмонеллезом, сочетанном с лямблиозной инвазией имеется развитие дисбактериоза кишечника с высоким уровнем колонизационной активности *Pseudomonas spp.* и *S.Ablicans*, длительное выделение салмонелл и жизнеспособных цист лямблий [143:63-66с.].

Данные по инфицированности кишечными паразитарными инфекциями у детей, больных ХГВ в условиях Дагестана приведены Агаевой С.Г. с соавт. (2009), где лидирующее место (41,8%) занимал лямблиоз. Авторами проведена противопаразитарная терапия лямблиоза с использованием комбинации антибактериального препарата с индуктором интерферона. Охарактеризован уровень качества жизни, детей с ХГВ и влияние на него проводимой терапии. В тоже время им не удалось установить диагностически значимые критерии активации лямблиозной инвазии у детей, больных ХГВ [7].

Становится очевидным, формирование порочного круга, обуславливающего развитие прогрессирующего течения заболевания сочетанной вирусно-паразитарной этиологии требует использования дополнительной лабораторной диагностики.

До настоящего времени, диагностика лямблиоза у детей, больных ХВГ ограничивалась исследованием трофозоитов/цист в фекалиях и дуоденальном содержимом с вытекающими отсюда недостатками – ложноотрицательных результатов. Актуальность лямблиоза у детей во многом обусловлена тем, что его клинические проявления часто маскируются различными вариантами гастроэнтерологической патологии, включая функциональные нарушения желудочно-кишечного

тракта (ЖКТ), синдромы избыточного роста кишечной микрофлоры в тонкой кишке, мальабсорбции, поливитаминовой недостаточности, а также развитием аллергических заболеваний - рецидивирующей крапивницей, атоническим дерматитом, гастроинтестинальной формой пищевой аллергии, которые без адекватной терапии приобретают рецидивирующее течение [8:147-148с., 10:216-217с., 21:62-64с., 22:24-26с., 30:73-75с., 62:14-18с., 83:22-24с., 125:183-184с., 126:28-29с., 142:58-60с.]. При этом отсутствие верификации диагноза не позволяет проводить адекватную терапию. Традиционно основным методом диагностики лямблиоза является выявление цист и вегетативных форм паразита в кале. При этом, возможно исследование нативного препарата и применение различных методик накопления с использованием консервантов. Однако, эти методы недостаточно эффективны из-за характерной прерывистости в цистовыделении связанной с особенностями размножения трофозоитов лямблий. Известно, что длительность «немых» промежутков составляет 8-12, иногда – до 14 суток. А также выяснено, что в момент обострения аллергических состояний цисты у больных лямблиозом выделяются значительно реже. Поэтому, диагноз лямблиоза нельзя исключить даже при нескольких отрицательных результатах исследования испражнений. Сложность представляется также идентификация атипичных цист. Кроме того, метод микроскопии фекалий в значительной степени субъективен, его результат зависит от правильности проведения всех этапов исследования [22:24-26с., 47:16с., 66:32-34с., 247:45-47с.].

Информативным также является выявление трофозоитов лямблий в дуоденальном содержимом, поскольку в нем паразиты обнаруживаются с большим постоянством, чем в пробах стула. Метод исследования дуоденального содержимого малоприменим для диагностики лямблиоза у детей, трудоемок, создает неприятные ощущения у ребенка и поэтому в настоящее время этот метод у детей практически не используется [99:22-24с., 112:38-40с., 113:38с.].

В последнее десятилетие появились методы определения антигенов *G.lamblia* в образцах стула, но сравнительное изучение эффективности паразитологического классического метода и выявления антигена по данным Strand et al., (2008) показывает выраженное преимущество классических тестов: чувствительность и специфичность, составляют соответственно 96,7%, 60,7% и 82,0%, 53,3%. В то же время ряд исследователей считают, что определение антигенов *G.lamblia* методом иммуноферментного анализа (ИФА) значительно улучшает диагностику лямблиоза [42:50-53с., 106:648с., 112:36-37с., 182:24-28с., 242:169-172с., 307:426-428с.]. Uyar и Taylan (2009) считают, что определение лямблиозного антигена в пробах стула, помимо различных достоинств,

имеет важное преимущество, поскольку не требует высокой квалификации лаборантов, необходимой для выполнения классической микроскопии. Однако с учетом недостаточной изученности антигенной структуры лямблий и их токсинов, а также отсутствия четкого параллелизма между обнаружением цист лямблий при паразитологическом исследовании и выявлением специфических антител, информативность этих методов недостаточно изучена [175:109-111с., 324:142-144с.]. Уточнение диагностической ценности каждого из этих методов имеет большое практическое значение.

В тоже время, представляется преждевременным полагаться в диагностике лямблиоза только на результаты серологического исследования крови – выявление специфических IgM и IgG. Так как у детей с упорным, длительно текущим лямблиозом антитела к *G.Lamblia* могут вовсе не определяться, или может давать ложноотрицательные результаты, особенно у детей, что объясняется неэффективностью механизмов гуморальной защиты. Определение иммуноглобулинов позволяет не только диагностировать инфекцию, но и определить сроки заражения. Значимость этих методов высока, но практическое применение пока ограничено [106:648с., 246:571-574с.].

Наряду с этим, для прямого определения *G.lamblia* в фекалиях может использоваться метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени, имеющий равную или более выраженную чувствительность по сравнению с микроскопией или определением антигена. ПЦР используют в эпидемиологических целях для характеристики вспышек и определения генотипов *G.lamblia*. Чувствительность и специфичность ПЦР высока (2 цисты *G.lamblia* на реакцию), однако высокая стоимость анализа и его длительность снижают его ценность для практического использования. Кроме того, при постановке ПЦР в реальном времени всегда присутствует риск перекрестного загрязнения, поэтому ПЦР рекомендуется лишь как дополнительный тест в диагностике лямблиоза [304:31-33с., 310:516-518с., 325:1776с.]. При этом, необходимо отметить, что в Узбекистане на сегодняшний день данный метод в практическом здравоохранении фактически не используется.

Специфические противолямблиозные антитела (IgA) могут быть обнаружены и в слюне больных. Их появление обусловлено стимуляцией лимфоидного аппарата слюнных желез антигенами лямблий, попавшими в циркуляцию, а также антигенами, сенсibilизированных лимфоидными клетками кишечника с последующей миграцией антител в слюнные железы. Процент обнаружения диагностических антител в слюне выше, чем сывороточных [246:571с.]. Однако, этот метод для диагностики *Giardia Lamblia* практически не применяется.

Другим не менее важным вопросом в изучаемой проблеме является нерешенность аспектов лечения. Имеющиеся на сегодняшнем фармацевтическом рынке противолямблиозные препараты достаточно токсичны и использование их на фоне поражения печени достаточно проблематично, что обуславливает необходимость использования дополнительных препаратов, протектирующих печень. Наряду с этим, рост заболеваемости лямблиозом в последнее время связывают с приобретением штаммами возбудителей резистентности к лекарственным препаратам. В связи с этим, назначение специфического лечения требует качественного предварительного клинико-лабораторного обследования с последующей разработкой различных схем терапии в зависимости от активности патологического процесса с учетом патогенности лямблиозной инвазии.

1.4. Подходы к лечению лямблиозной инвазии и нарушения микробиоценоза кишечника у детей на современном этапе

Для правильного подхода к лечению детей, больных лямблиозом, необходимо учитывать выраженность и длительность существования клинической симптоматики лямблиоза, наличие фоновых и сопутствующих заболеваний, стадию их течения (экссудативный диатез, лекарственная и пищевая аллергия и т.д.), эффективность ранее проводимой противолямблиозной терапии, возможные источники инвазирования (в том числе среди членов семьи и в детских коллективах). Терапия каждого больного должна основываться на индивидуальных особенностях организма ребенка с учетом анамнеза и клинико-лабораторных данных. Начинать лечение сразу противолямблиозным препаратом нецелесообразно, поскольку это может привести к выраженной реакции повреждения с развитием токсико-аллергических реакций и обострением клиники лямблиоза [19:14-16с., 45:85-87с., 110:43-44с., 137:30-31с.]. Имеющиеся на сегодняшнем фармацевтическом рынке противолямблиозные препараты достаточно токсичны и использование их на фоне поражения печени достаточно проблематично, что обуславливает применение дополнительных препаратов, протектирующих печень.

На современном этапе отмечается рост резистентности *Giardia lamblia* к традиционной химиотерапии, в том числе и препарату *нитроимидазолы* (метронидазол, тинидазол, орнидазол), *нитрофураны* (фуразолидон, макмирор), *бензимидазолы* (альбендазол, мебендазол), *аминогликозиды* (паромомицин), производные *тиазолидов* (нитазоксанид) [84:137-138с., 100:14-16с., 114:162-163с., 135:15-18с., 250:199-205с., 256:18-20с.]. Побочные эффекты многих из этих

препаратов довольно серьезны. У метронидазола - потеря аппетита, сухость и неприятный вкус во рту, тошнота и рвота, диарея, головная боль, крапивница, зуд, кратковременные эпилептиформные припадки. При выборе этиотропного средства лечения лямблиоза следует иметь в виду, что широко применявшиеся ранее препараты группы нитроимидазола, фуразолидон теряют свою актуальность в связи с появлением большого количества устойчивых к ним штаммов паразитов. Препарат должен обладать высокой противолямблиозной активностью, хорошей переносимостью и быть безопасным, обладать минимумом побочных эффектов. Следует отметить в виду, что фуразолидон является ингибитором МАО и длительный его прием может обусловить развитие пираминового синдрома. У тинидазола – диспепсические явления анорексия, сухостьслизистой оболочки полости рта, металлический привкус во рту, тошнота, рвота, диарея; со стороны ЦНС и периферической нервной системы – головная боль, головокружение, утомляемость, нарушение координации движений дизартрия, периферическая невропатия; редко – судороги, слабость. Иногда аллергические реакции: крапивница, кожный зуд, кожная сыпь, ангионевротический отек [84:137-138с., 248:274-277с., 249:1888-1895с., 256:18-24с., 259:5-8с., 267:11-13с., 286:171-173с., 298:27-30с.].

В последнее время все чаще для лечения лямблиоза применяется производное 5-нитрофурана нифуратель, а также антигельминтик широкого спектра из группы бензимидазола албендазол. Албендазол обладает широким спектром антигельминтной активности, является единственным препаратом, влияющим на все стадии развития гельминтов (яйца, личинки, взрослые особи). Албендазол ингибирует поглощение гельминтами глюкозы, что приводит к истощению запасов гликогена, снижает образование аденозинтрифосфорной кислоты, что вызывает гибель гельминта. Албендазол эффективен при лечении резистентных к метронидазолу штаммов лямблий.

Детям раннего возраста (1–5 лет) эрадикационная терапия ограничена узким перечнем препаратов. Детям в возрасте младше 2х лет можно использовать *энтерофурил* – противомикробный препарат широкого спектра действия для лечения инфекций ЖКТ, производное 5-нитрофурана. Эрадикация лямблий, по данным копроскопии, достигнута при монотерапии энтерофурилом у 90,0 % больных [45:85-87с.].

Дошкольникам в последние годы рекомендуются эффективные препараты других фармакологических групп. Так, *интетрикс* (действующие вещества тилихинол и тильброхинол) оказывает бактерицидное действие на большинство патогенных микроорганизмов, грибов и простейших. Однако к большинству препаратов отмечается устойчивость лямблий, а тиберал является высокотоксичным

препаратом. Из новых препаратов еще является Макмирор. Макмирор (нифуратель) - производное 5-нитрофурана, в последнее время все шире применяется для лечения лямблиоза у детей и взрослых. В отличие от других производных нитрофурана, нифуратель содержит тиоэфирную группу (SCN), которой существенно расширяется спектр противомикробного и обладает выраженным противопротозойным действием и является препаратом выбора при кишечном лямблиозе [105:2-4с.].

Сбои в микроэкологической системе, в конечном счете, значительно сказываются на состоянии здоровья растущего организма и ведут к дальнейшему росту заболеваемости популяции в целом. В современной медицинской практике до настоящего времени проблема адекватной коррекции нарушенного микробиоценоза кишечника и его поддержания на оптимальном уровне является одной из самой актуальных [13:67-69с., 25:5-10с., 27:33-34с., 31:84с., 34:5-7с., 39:104-106с., 41:10-11с., 59:34с., 68:98-99с., 104:32с., 107:100-101с., 118:17-18с., 133:10-11с., 134:61-62с., 136:10-12с., 139:40-41с., 156:10-18с., 16052-54с., 186:5-10с., 201:41-42с., 216:1073-1074с., 223:2-3с., 224:289с., 226:2978с., 241:11-12с., 243:1335-1336с., 253:1279с., 294:174-175с., 313:416с., 314:859-860с., 317:915-916с.].

Дисбактериоз может быть причиной и следствием патологии ЖКТ, в любом случае это состояние подлежит диагностики и коррекции [121:48-52с.]. Принято считать, что основополагающими принципиальными этапами оптимизации микроэкологических нарушений, являются лечение основного заболевания, затем коррекция дисбиотических нарушений и, наконец, коррекция осложнений. При этом, лечебное воздействие должно быть направлено на оба структурных элемента симбиотической системы: организма человека и кишечную микрофлору. В лечении хронических гепатитов является целесообразным применение специфических средств для коррекции развивающихся дисбиотических изменений в пищеварительном тракте [44:90-92с., 53:30-32с., 67:1-3с., 76:14-15с., 287:199-201с.].

Коррекция дисбактериоза кишечника должна проводиться строго индивидуально, в зависимости от трех важнейших особенностей течения заболевания конкретного процесса. Во-первых, выбор методики зависит от степени тяжести дисбактериоза. Во-вторых, необходимо помнить, что дисбактериоз состояние вторичное, и потому в методике обязательно учитывается устранение основной патологии, причин, вызывающих нарушения микрофлоры кишечника. И в третьих, процесс лечения во многом зависит от клинических проявление дисбактериоза, на искоренения, которых в первую очередь направлены усилия и врача, и пациента. При устранении причин, вызвавшей изменения в микрофлоре

кишечника и при эффективной коррекции установленных изменений происходит восстановление состава нормальной микрофлоры и ее нарушенных функций. Благодаря коррекции нарушений экологии микробов кишечника не только нормализуется функция ЖКТ, но и восстанавливается эубиоз других эпителиев, ликвидируется вторичный иммунодефицит, сопровождающий дисбактериоз [28:432-434с., 81:14-18с., 89:11-15с., 108:104-106с., 174:189-195с., 184:42-44с., 191:93-94с., 265:830-831с., 297:33-36с., 301:27-42с.].

В настоящее время для коррекции дисбактериоза кишечника применяют биологические препараты, содержащие живые микроорганизмы. Широко применяемые многими клиницистами препараты на основе живых бифидобактерий и лактобактерий на протяжении ряда лет рассматривались как средства заместительной терапии, направленной на восстановление уровня бифидобактерий и лактобактерий при дисбиотических изменениях пищеварительного тракта и как средства обеспечивающие условия для восстановления собственной аутохтонной микрофлоры [32:66-68с., 56:26-28с., 79:119-121с., 82:65-66с., 132:112-114с., 188:98-100с., 192:7-9с., 257:238-240с., 270:81-86с., 290:812-815с.].

Пробиотиками называются средства, содержащие живые микроорганизмы и вещества микробного и другого происхождения, оптимизирующие микроэкологический статус организма и оказывающие за счет этого благоприятные эффекты на его физиологические функции, биохимические и поведенческие реакции [54:91-94с., 60:81-83с., 64:66с., 80:2-5с., 92:58-62с., 127:65-68с., 129:18-20с., 146:50-52с., 147:58-60с., 157:55-57с., 177:2-3с., 185:42-44с., 187:772-774с., 199:28-30с., 215:1577-1578с., 225:451-452с., 234:385-388с., 274:52-58с., 316, 328:5-10с.].

В литературе последних лет чаще появляются сообщения о том, что эффект пробиотиков даже при длительном применении нередко имеет преходящий характер. Выбор пробиотика для эмпирической коррекции дисбактериоза кишечника довольно сложная задача, поскольку многие из них оказываются неэффективными [220:5020-5021с., 252:561-563с.]. Возможно, это связано с быстрой гибелью вводимых штаммов из-за высокой агрессивности иммунной системы по отношению к собственной микрофлоре, а также из-за неспособности их к адгезии, в связи с тем, что их лектины некомплементарны рецепторам на мембранах эпителиоцитов кишечника [130:9-11с., 301:27-30с., 308:229-231с.]. Некоторые авторы указывают на разрушительное действие пищеварительных соков в желудке и тонкой кишке, которому подвергаются бактерии [215:1577-1578с., 220:5020-5021с.]. По мнению Буторова Л.И. с соавт (2001), основными причинами того, что широкий спектр препаратов не позволяет решить проблему массовой коррекции дисбиозов является

ограниченная антагонистическая активность используемых в производстве штаммов [40:79-82с.].

В настоящее время большинством врачей-клиницистов рекомендуется дифференциальное применение пробиотиков при различных заболеваниях и патологических состояниях сопровождающиеся дисбактериоз кишечника. Например, при кишечных инфекциях бактериальной и вирусно-бактериальной природы высокоэффективным могут быть бифидосодержащие пробиотики (Пробифор, Бифиформ и др.), а ОКИ вирусной (ротавирусной) этиологии целесообразнее назначать препараты из разных видов лактобацилл (Ацилак. Аципол. Линекс, Лацидофил и др.), в то время как средствами этиотропной монотерапии легких и среднетяжелых форм ОКИ бактериальной этиологии (шигелллёз, салмонелллёз и др.), а также для элиминации представителей УПМ при ДК более эффективным могут быть пробиотики из непатогенных представителей рода *Bacillus*. Пробиотики, поступающие в ЖКТ, изменяют не только состав, но и функцию микрофлоры [38:37-40с., 309:186-190с.].

В целях угнетения роста, размножения и колонизации патогенных и условно-патогенных микроорганизмов используются антибактериальные препараты. Однако, возможность подавления симбионтной микробиоты, рост числа резистентных форм, ведёт к ограничению их применения. Абсолютными показаниями являются бактеремия и угроза энтерогенного сепсиса вследствие дисбактериоза. Препаратами выбора в этом случае являются антибиотики широкого спектра действия, к которым чувствительны обнаруженные в крови микробы. Относительными показаниями к антибактериальной терапии могут быть хронические диаррейные заболевания, с избыточным ростом патогенной микробной флоры в просвете тонкой кишки [279:2031-2032с., 289:4506-4510с., 305:2015-2019с.]. С другой стороны показанием к назначению антимикробных препаратов является стойкое повышение количества условно-патогенной микрофлоры более 10^4 - 10^5 в одном грамме, сопровождающиеся выраженными кишечными и общесоматическими расстройствами. При этом, рекомендуют использовать кишечные антисептики с менее выраженным неблагоприятным воздействием на симбионтную микробную флору, чем антибиотики [55:6-9с.].

Более того, существует мнение, что при заболеваниях, сопровождающихся дисбактериозом кишечника антибактериальные препараты вообще не показаны, а больным с бессимптомным дисбактериозом вообще никакое специальное лечение не требуется. Следует учитывать также и прямое или идиосинкразивное гепатотоксичное действие антибактериальных препаратов, что можно

ухудшить клиническое течение заболевания печени, а в целом и состояние гомеостаза. Следует помнить, что использование для коррекции дисбиоза у детей, больных хроническими заболеваниями печени антибактериальных препаратов следует очень осторожно. Они показаны только при сохраненной функции печени, наличии патогенной микрофлоры кишечника или при симптомах системного инфекционного процесса [290:812-816с., 305:2015-2020с.].

В целом, не менее проблематичным остается и вопрос о выборе оптимальных схем лечения дисбактериоза у детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза. Выбор эффективного и индивидуального биопрепарата позволяет сократить сроки коррекции нарушенного микробиоценоза и избежать возможных побочных действий при использовании неэффективных средств.

Подводя итог обзора, следует отметить, что ХГВ занимает существенное место среди причин заболеваемости, нетрудоспособности, инвалидизации и смертности детей. Так как, вышеизложенные факты сформировали проблему микст-инфекций вирусно-паразитарной этиологии с взаимоотягощающим и взаимоусугубляющим поражением кишечника и печени. Сложность проблемы обусловлена как небольшим количеством современных научных исследований в этом направлении, так и отсутствием гарантированного лабораторного выявления случаев лямблиоза, спектра его клинических проявлений и влияния на течение ХГВ, мотивов принятия решения о назначении лечения и выбора адекватного специфического препарата. Поиск средств, оказывающих воздействие на восстановление микроэкологии кишечника у детей, больных ХГВ с лямблиозом представляются крайне актуальной проблемой и, весьма перспективны как для обеспечения выбора наиболее оптимального препарата индивидуально для каждого больного. Вышеизложенные факты явились основанием для более детального изучения состояния микробиоценоза кишечника и выявления более эффективного подхода к коррекции ДК у детей, больных ХГВ на фоне лямблиозной инвазии.

В данной монографии приводим собственные данные по изучению влияния лямблиозной инвазии на клинико-лабораторные показатели ХГВ у детей и разработка противолямблиозной терапии с индивидуальным подходом в коррекции микробиоценоза кишечника.

Работа выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре Педиатрии МЗ РУз (директор – д.м.н., профессор Ахмедова Д.И.) в отделе патологии печени (зав. отделом – д.м.н., профессор Иноятова Ф.И.), в лаборатории иммуно-микробиологии (зав. лабораторией Нурматов Б.А.), в экспериментально-лабораторном отделе (зав. отделом – д.м.н. Арипов О.А.), в НИИ

Вирусологии (директор – профессор Мусабаев Э.И.) и ООО “Gentexservis” на базе Института Генетики и экспериментальной биологии растений.

Обследованы 570 детей, больных ХГВ, в возрасте от 3 до 14 лет. У 185 (32,5%) детей ХГВ выявлены те или иные маркеры *G.lamblia* (I - основная группа). 102 детей, больных ХГВ без лямблиоза вошли в группу сравнения (II – контрольная группа). Дети, больные ХГВ, обследовались за период 2008– 2013 гг. Диагноз ХГВ устанавливали на основании анамнеза болезни, данных клинического обследования, ряда биохимических и инструментальных исследований с использованием классификации, принятой на Всемирном Конгрессе экспертами-гепатологами (Лос-Анджелес). В работе использованы разработанные научным отделом гепатологии РСНЦМЦП критерии диагностики степени активности патологического процесса в печени у детей. В качестве контроля дополнительно обследовано 30 практически здоровых детей.

У обследованных детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза, давность заболевания колебалась от 2-х до 8 лет (рис. 1). Большинство обследованных детей, больных ХГВ (54,6%) были с длительностью болезни свыше 5 лет. Длительность заболевания до 3х лет отмечалась у 11,9% больных и от 3х до 5 лет – у 33,5% детей.

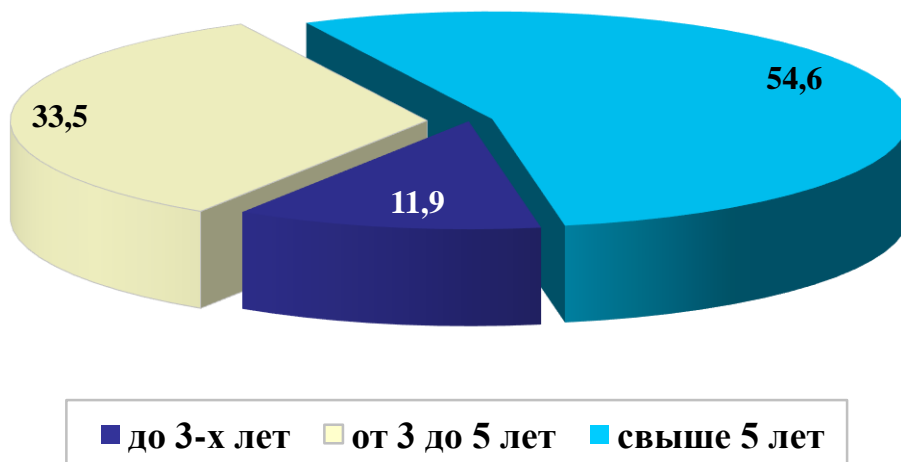


Рис. 1. Распределение детей, больных ХГВ, на фоне лямблиозной инвазии в зависимости от длительности заболевания (%).

На рисунке 2. представлено распределение больных в зависимости от активности патологического процесса. У большинства 112 (60,5%) детей, больных ХГВ диагностирована умеренная активность, у 46 (24,9%) детей – выраженная и у 27 (14,6%) - минимальная степень активности ХГВ.

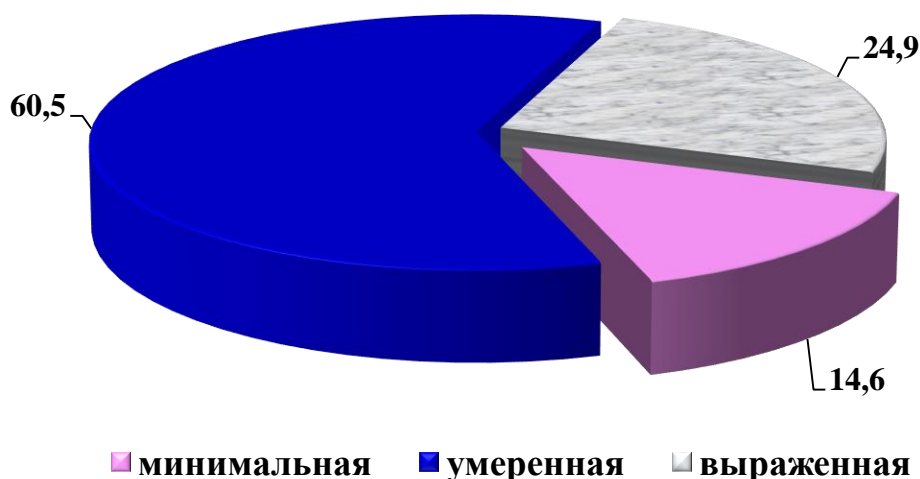


Рис.2. Распределение детей, больных ХГВ, в зависимости от степени активности (%).

В зависимости от возраста дети распределились следующим образом (рис. 3): в возрасте от 3 до 7 лет – 72 (38,9%), 8-14 лет – 113 (61,1%) больных ХГВ.

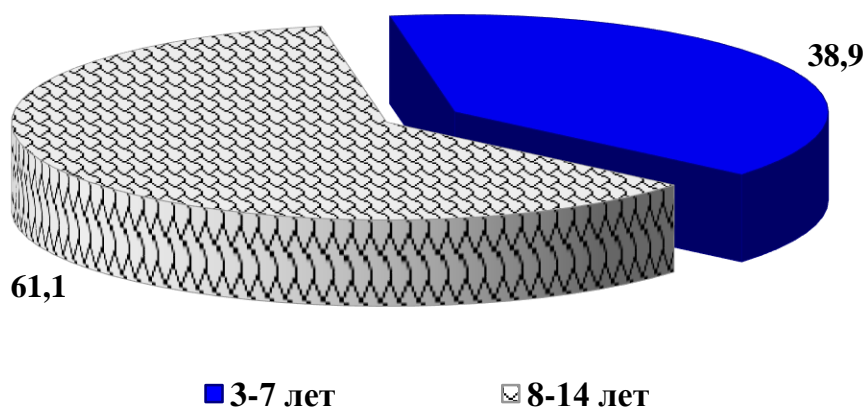


Рис. 3. Распределение детей, больных ХГВ в зависимости от возраста (%).

Возрастная и половая характеристика больных представлена в табл. 1. Как видно из таблицы, среди обследованных детей выявляемость лямблиоза определялась у мальчиков, как в группе сравнения, где также преобладала большая встречаемость хронизации вирусного гепатита среди мальчиков.

У всех детей, находившихся под наблюдением, в анамнезе установлен высокий инфекционный индекс. Так, 85,3% больных страдали частыми простудными заболеваниями, 36,6% – перенесли бронхопневмонию, 33,3% – сальмонеллез, 25,3% – дизентерию, 20,0% – ветряную оспу и эпидемический паротит – 23,3%.

Таблица 1

Распределение детей по возрасту и полу с учетом активности ХГВ и детей, входящих в контрольную группу

Группа обследованных детей	Возраст, пол							
	3–7 лет				8–14 лет			
	Мальчик и		Девочки		Мальчик и		Девочки	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Минимальная n=27	11	15,3	5	6,9	7	6,2	4	3,5
Умеренная n=112	25	34,7	15	20,8	47	41,6	25	22,1
Выраженная n=46	11	15,3	5	6,9	21	18,6	9	8,0
Всего n=185	47	65,4	25	34,6	75	66,4	38	33,6
Контрольная группа n=102	26	61,9	16	38,1	38	63,3	22	36,7

Изучение структуры сопутствующих заболеваний выявило определенную зависимость от наличия лямблиозной инфекции. В частности, у детей с лямблиозом со стороны сердечно-сосудистой системы: кардиопатии и миокардиты отмечались у 45 (56,2%) и 38 (47,5%) детей соответственно, что было достоверно относительно группы сравнения (37,1% и 18,5%, $p < 0,01$). Со стороны ЖКТ: хронический гастродуодениты – 76,2% (против 31,4%), хронические энтероколиты – 86,2% (против 55,7% группы сравнения, $p < 0,05$) и язвенная болезнь только в 8,7% случаев. Для данного контингента было характерно превалирование выявления хронического холецистита (95,0%) и дискинезии желчевыводящих путей (96,2%, $p < 0,05$). Изменения в поджелудочной железе у 86,2% детей характеризовались функциональными нарушениями и у трети (31,2%) больных с развитием панкреатита. Нервная система: вегетососудистая дистония выявлялась у большинства больных - 83,7%, что было также достоверно относительно детей из группы сравнения (55,7%, $p < 0,05$). Гепаторенальный синдром регистрировался в 52,5% (против 27,1%), хронический тонзиллит и анемия - в 86,2% случаев (против 52,8% и 67,1% детей из группы сравнения соответственно).

Все обследованные больные были подвергнуты общепринятым в гепатологической практике и тщательному клинико-лабораторному обследованию.

Клинические проявления изучались по-синдромно. Так, о наличии *астеновегетативного* синдрома мы судили по совокупности клинических признаков, таких как утомляемость, слабость, нарушение сна, головные боли, головокружения, бледность, сухость. Учитывались симптомы, характерные для паразитозов, как наличие тиков, бруксизма, гиперкинезов в виде вредных привычек: грызть ногти, сосания пальца и других предметов, покусывания губ, поражения кожи в виде гиперкератоза, заедов и т.д. О наличии *диспепсического* синдрома – по характеру аппетита, рвоте, тошноте, болям в животе, наличия метеоризма и урчания в животе, нарушения стула. О синдроме *холестаза* – по желтушности кожи и склер. О *геморрагическом* синдроме мы судили по носовым кровотечениям и экхимозов. О *внепеченочном* синдроме – по выраженности «пальмарной эритемы», капиллярной сети, «сосудистых звездочек» и венозных коллатералей. *Гепатолиенальный* синдром нами оценивался объективно, при их анализе помимо изменения размеров, учитывались плотность, состояние поверхности и характер краев.

Биохимическое исследование крови включало определение активности АЛАТ, АсАТ, содержания общего белка и его фракции, общего и прямого билирубина, щелочной фосфатазы, гамма-ГТП, показателей тимоловой пробы определяли унифицированными методами с помощью коммерческих наборов фирмы «Ортима» на биохимическом анализаторе ФП-901 с использованием наборов «HUMEN» (Германия). Определение содержания фибриногена и протромбина проводили унифицированным методом (Меньшиков В.В., 1987). Белковые фракции определялись методом электрофореза на ацетат-целлюлозной пленке. СМП определялись спектрофотометрическим методом (Loura, 1958).

Вирусологическую верификацию проводили на основании обнаружения HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, суммарные HBcorAb, HCVAb, HDVAb методом ИФА с использованием наборов фирмы «HUMEN» (Германия). Анализ крови на предмет обнаружения HBV-ДНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) проводили в ООО «Gentexservis» с использованием коммерческих тест-систем «Авиценна» (г.Москва).

Методом ИФА проводили: определение антител к G. Lamblia класса IgM и IgG в сыворотке крови с использованием наборов фирмы «PLATESCREEN» (Италия); антител к G. Lamblia класса IgA в слюне с использованием наборов «секреторный IgA-ИФА» (Германия); определение антигена G. Lamblia в фекалиях с использованием наборов «Биотек» (США) в отделе лабораторно-экспериментальной диагностики

РСНПМЦП и в «Референс-лаборатории» на базе Института Вирусологии МЗ РУз.

Методом ПЦР качественного анализа определялись DNA *G. Lambliа* в крови, слюне и фекалиях в ООО «Gentexservis» с использованием коммерческих тест систем «Master-Cycler» (Германия) на базе Института Генетики и экспериментальной биологии и растений.

Копрологическое обследование проводили 3-хкратно (на 1-й, 4-й и 7-й день) на фоне солевых слабителей (10% раствор сернокислой магнезии) и метода обогащения (консервирующий раствор - реактив Турдыева (вода — 80,0 мл, формалин - 10,0 мл, глицерин — 2,0 мл, азотнокислый натрий — 0,16 г, Раствор Люголя - 8,0 мл)).

ГЛАВА II. ИНФОРМАТИВНОСТЬ И ЗНАЧИМОСТЬ СОВРЕМЕННЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ТЕСТОВ ВЫЯВЛЕНИЯ G.LAMBLIA У ДЕТЕЙ С ХГВ

Согласно определению ВОЗ (1988) под лямблиозом подразумевается любой случай инвазии лямблиями, как клинически явный, так и бессимптомный. В тоже время в гепатологической практике бывают случаи течения ХВГ, не поддающегося базисному лечению, связанные с маскировкой заболевания, клиническими формами лямблиоза и, в силу ряда причин (неправильный забор сред, неопытность лаборанта, интермиттирующий жизненный цикл паразита, множество технических затрат, низкая чувствительность тестов и др.) с определенными трудностями раннего выявления *G.lamblia* стандартными методами диагностики. Сложность проблемы обусловлена как небольшим количеством современных научных исследований в этом направлении, так и отсутствием гарантированного лабораторного выявления случаев лямблиоза.

Формирование порочного круга, обуславливающего развитие прогрессирующего течения сочетанной вирусно-паразитарной инфекции свидетельствует о необходимости совершенствования методов диагностики с использованием современных, чувствительных тестов с целью раннего выявления лямблиоза и оказания специфической помощи.

В связи с этим, представляло интерес определить целесообразность использования и информативность существующих на сегодняшний день, различных диагностических тестов выявления *G.lamblia* при ХГВ у детей. Обследовано 167 детей, больных ХГВ на выявления те или иные маркеры *G.lamblia*.

Серологическое выявление специфических антител (IgM и IgG) в сыворотке крови у детей, больных ХГВ подтвердило мнение большинства авторов - о низкой чувствительности и специфичности данного диагностического метода в обнаружении *G.lamblia* (рис.3.1.1). Так, из 167 представленных образцов сыворотки крови, специфические антитела Ig M и Ig G определялись в 26,9% и 31,7% случаев соответственно. При этом, коэффициент позитивности (КП) IgM находился в низких титражных пределах: колебаниям 1,0 – 1,2, Ig G напротив, в относительно высоких: 2,1-2,9. Высокий уровень оптической плотности (ОП) антител Ig G у данных больных свидетельствовал о наличии хронической лямблиозной инвазии. Из них в 20,9% случаях Ig G выявлялись в сочетании с Ig M – такой вариант расценивался нами как обострение хронической формы лямблиоза при невысокой степени инвазии. Положительные пробы сочетались с обнаружением цист

лямблий в копрограмме на фоне их общей выявляемости в 24,5% случаев и антигена *G.lamblia* в 17,4% случаев с КП 1-2.

Объяснение низкой чувствительности ИФА метода и малой специфичности антител у данной категории больных, по-видимому, можно усмотреть в неэффективности механизмов гуморальной защиты (состояние иммунодефицита), характерной для детей, больных ХГВ.

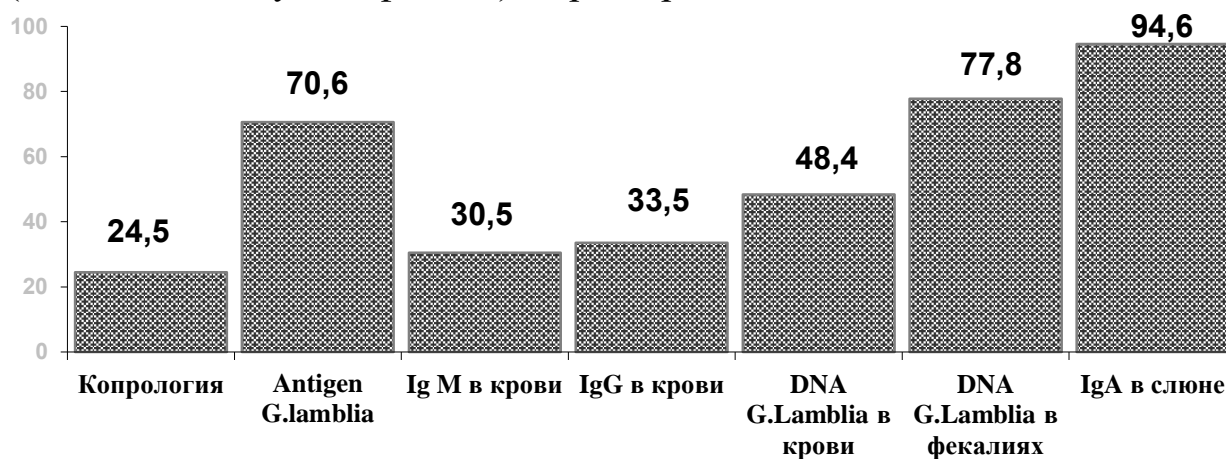


Рис 3. Результаты различных диагностических тестов выявления *G.lamblia* у детей, больных ХГВ с лямблиозом

В связи с этим, учитывая недостаточную изученность антигенной структуры лямблий и их токсинов, а также отсутствие четкого параллелизма между обнаружением цист лямблий в копрограмме и выявлением специфических антител в сыворотке крови, полагаться только на результаты серологического исследования для диагностики лямблиозной инвазии при ХГВ у детей, на наш взгляд, преждевременно.

Другая картина высматривалась при анализе результатов исследования антигена в фекалиях методом иммунофлюоресценции. При исследовании образцов фекалий, у 70,6% больных детей был обнаружен лямблиозный антиген. Причем, в 82,6% случаев из общего количества детей с лямблиозом, ОП антигена была высокой: с колебанием в пределах выше 1,00 (1,540 – 1,919) у 27,5% детей, выше 2,00 (2,433 – 2,629) у 40,7% больных и выше 3,00 (3,202 – 3,879) у 13,8% детей. Соответственно КП у данной категории больных был очень высокий, в частности, в первом случае $KП > 6,7$; во втором - $KП > 10,6$ и в третьем - $KП > 14,0$, что свидетельствовало о выраженной лямблиозной инвазии. Причем, на фоне полученных результатов микроскопии, процент их совпадения равнялся 100. В том числе, только у 12,0% больных детей выявление антигена сочеталось с положительными образцами специфических антител Ig G. В остальных случаях (17,4% серопозитивных больных) титражная ОП специфического антигена в фекалиях была ниже единицы с предельными

колебаниями 0,171 - 0,435, что соответствовало КП от 1,1 до 1,9 и свидетельствовало о вялотекущем процессе лямблиозной инфекции.

Исследование методом ПЦР в различных биологических средах (кровь, фекалии, слюна) выявило неоднозначность итоговых результатов. Так, относительно более чувствительным оказалась ПЦР-диагностика DNA-G.Lamblia в фекалиях. Так, из 167 образцов положительный результат обнаруживался почти у большинства (77,8%) больных детей. При этом, процент совпадения со специфическим антигеном составил 85,6 (143 пациента) и с микроскопией кала – 74,8. В других случаях DNA - G.lamblia (13,8%) и специфический антиген (5,4%) в фекалиях выявлялись изолированно. В образцах крови чувствительность ПЦР метода составила 48,5%, из которых 37,7% образцов сочетались с положительными результатами специфического антигена и DNA - G.Lamblia в фекалиях, что свидетельствовало о транслокации лямблиозного агента. Специфичность метода ПЦР фекалий оказалось высокой (95,8%), близок с методом иммунофлюоресценции (96,4%). Необходимо отметить, что ПЦР диагностика G.Lamblia в слюне не выявила не одного позитивного результата, что видимо исключает возможность использования данного метода в диагностике лямблиоза у больных детей при ХГВ.

Результаты исследования методом ИФА секреторного IgA в слюне свидетельствовали о характерном выявлении высоких титров у большинства (94,0%) больных с лямблиозом, коэффициент вариации которых находился в пределах 410,0 – 715,0 мкг/мл при нормальных предельных величинах 57 – 260 мкг/мл. По-видимому, объяснение резко повышенным титрам IgA в слюне, можно усмотреть в реакциях местного иммунитета на проникновение не только лямблей, но и других бактерий, а также нейтрализации вирусов, персистирующих в организме больных детей, в данном случае это HBV-инфекция. Важно отметить, что при сопоставительном анализе всех изучаемых параметров, у детей высокие титры IgA в слюне сочетались с позитивными результатами антигена в фекалиях в 38,9% случаях, DNA-G.lamblia в фекалиях у 22,1% детей и у 9,6% - с позитивным результатом DNA-G.lamblia в крови. При этом, диагностически значимый титр, в первом случае составил в среднем $550,0 \pm 12,2$ мкг/мл; во втором и третьем – $626,0 \pm 23,2$ мкг/мл. Причем, у всех указанных больных выявлялась высокая ОП специфического антигена в фекалиях с $KП > 14,0$, что свидетельствовало о массивной инвазии и, по-видимому, транслокации лямблиозной инфекции из кишечника в кровь.

Спаренный статистический анализ различных методов диагностики лямблиоза показал (табл.3.1.1), что наиболее высокая чувствительность и специфичность была выявлена в методе ПЦР фекалий: 77,8% и 95,8%

соответственно. Прогностическая значимость положительного результата DNA - G.lamblia составила 98,8%, отрицательного - 53,3%. В тоже время, ПЦР крови характеризовалась довольно низкой чувствительностью – до 48,5%, но высокой специфичностью – 91,6%.

Таблица 3.

**Информативность современных диагностических тестов
выявления G.lamblia**

МЕТОД		Чувствительность	Специфичность
Микроскопия фекалий		24,5%	96,4%
ИФА	Ig M в сыворотке крови	26,9%	83,8%
	Ig G в сыворотке крови	31,7%	77,2%
	Ig A в слюне	99,4%	8,4%
	Антиген в фекалиях	70,6%	96,4%
ПЦР	DNA G.lamblia в крови	48,5%	91,6%
	DNA G.lamblia в фекалиях	77,8%	95,8%
	DNA G.lamblia в слюне	0,0%	0,0%

Второе место по качественным параметрам занимал метод ИФА фекалий, где чувствительность – 70,6%, специфичность – 96,4%. Прогностическая значимость положительного результата составила 95,2%, отрицательного - 45,5%. Вместе с тем, метод ИФА сыворотки крови показал относительно высокую специфичность в пределах 60,8-71,1%, но низкую чувствительность до 26,9% (IgM) и 31,7% (IgG). Прогностическая значимость положительного результата составила 94,8%, отрицательного – 16,6%. Иные результаты были получены при анализе результатов антител к G.lamblia класса IgA в слюне: высокая чувствительность 98,8%, но очень низкая специфичность (8,4%).

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что приоритетом в лабораторной диагностике лямблиозной инфекции у детей, больных ХГВ, можно считать методы иммунофлуоресценции – выявление специфического антигена и ПЦР – выявление DNA G.lamblia в фекалиях. Другие лабораторные тесты, как микроскопия осадочных компонентов фекалий, ИФА выявления специфических антител IgM и IgG в сыворотке крови, секреторного IgA в слюне можно рекомендовать для косвенной диагностики и интерпретации лямблиозной инвазии. Эти данные со всей очевидностью подчеркивает важность своевременной элиминации лямблиозной инфекции при НВ-вирусном поражении печени.

ГЛАВА III. КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХГВ У ДЕТЕЙ НА ФОНЕ ЛЯМБЛИОЗНОЙ ИНВАЗИИ

3.1. Особенности клинического течения ХГВ у детей на фоне лямблиозной инвазии

Дальнейшим этапом изучения явилось выяснение роли негативного влияния лямблиозной инвазии на течение ХГВ у детей. В силу ряда причин, патогенетические аспекты патогенного влияния *G.lamblia* остаются во многом не ясными. В тоже время, как инвазированность *G.lamblia*, так и ХГВ могут проявляться широким спектром клинических проявлений, при этом варьируя от бессимптомного до классического течения, что в свою очередь затрудняет клиническое выявление обоих заболеваний при их сочетанном течении. В гепатологической практике бывают случаи течения ХВГ, не поддающегося базисному лечению, связанные с маскировкой заболевания клиническими формами лямблиоза. Становится очевидной необходимость изучения и разработки дополнительных клинических критериев диагностики лямблиоза при ХГВ у детей. В связи с этим, на очередном этапе действующего исследования, были изучены особенности клинико-биохимического течения ХГВ у детей на фоне лямблиозной инвазии.

В клиническое обследование с подозрением на лямблиоз были включены 570 детей, больных ХГВ в возрасте от 3 до 14 лет. При этом лямблиозная инвазия была обнаружена в 32,5% случаев (185 пациента - I группа). 102 детей, больных ХВГ без лямблиоза послужили группой сравнения (II). Анализ специфических маркеров *G.lamblia* показал, что большинство (75,1%) детей находились в стадии активации лямблиозной инвазии.

Наша клиническая практика свидетельствовала об отягощающем влиянии лямблиоза на течение ХГВ у детей.

Воротами инфекции при лямблиозе являются верхние отделы тонкого кишечника. Вегетативные формы лямблии паразитируют в верхних отделах тонкой кишки, где размножаются в огромном количестве. К слизистой оболочке лямблия прикрепляется передней частью тела, на которой имеется присасывательный диск, а задний конец остается свободным. На одном месте трофозоиты фиксируются непродолжительное время. По данным Cotton J.A. (2011), многократные прикрепления к слизистой оболочке и открепления от нее приводят к раздражению нервных окончаний стенки кишечника, разрушают гликокаликс. Механическое повреждение слизистой оболочки тонкого кишечника и разрушение гликокаликса лямблиями способствует развитию дисбактериоза, в том числе кандидозного, так как грибы рода

Candida выделяют витамины группы В, необходимые для жизнедеятельности лямблий. Нередко при лямблиозе по данным авторов, в кале обнаруживают *H.pylori*, условно-патогенные микроорганизмы, грибы, которые сами стимулируют процесс размножения лямблий в кишечнике, а также снижается уровень общей кишечной палочки, бифидо- и лактобактерий, участвующих в процессе пищеварения и всасывания [103:7-9с., 171: 259с., 236:925-930с., 255:193-194с.].

Клинико-биохимические проявления болезни на фоне лямблиоза у детей имели разнообразный, более выраженный характер течения, зависели от вирусной активности, активности патологического процесса в печени, возраста детей и в целом, укладывались в рамки классического течения гепатита.

Сопоставление отдельных симптомов между группами больных ХВГ выявило, что их выраженность различна в зависимости от наличия или отсутствия лямблиоза (табл. 2).

Таблица 2.

Частота основных клинических симптомов у детей, больных ХВГ на фоне лямблиоза кишечника.

Клинические симптомы	ХВГ на фоне лямблиоза n=185		ХВГ без лямблиоза n=102		P
	абс.	%	абс.	%	
1	2	3	4	5	6
Астеновегетативный синдром					
Утомляемость, слабость	185	100,0	89	87,2±3,6	<0,05
Нарушение сна	115	62,2±3,6	38	37,2±4,8	<0,05
Головная боль	159	85,9±2,6	56	54,9±4,9	<0,001
Головокружения	85	45,9±3,7	13	12,7±3,3	<0,001
Сухость кожи	185	100,0	89	87,2±3,3	<0,05
Бледность кожи	177	95,7±1,5	77	75,5±4,3	<0,01
Диспепсический синдром					
Тошнота	141	76,2±3,1	41	40,2±4,9	<0,01
Рвота	48	25,9±3,2	19	18,6±3,9	<0,05
Боли в животе	169	91,3±2,1	61	59,8±4,9	<0,02
Снижение аппетита	185	100,0	102	100,0	>0,05
Обложенность языка	185	100,0	92	90,2±3,0	>0,05
Метеоризм	159	85,9±2,6	61	59,8±4,9	<0,02
Урчание в животе	137	74,0±3,2	31	30,4±4,6	<0,01
Нарушение стула	145	78,4±3,0	61	59,8±4,9	<0,05

Холестатический синдром					
Иктеричность кожи	155	83,8±2,7	51	50,0±5,0	<0,05
Иктеричность склер	166	89,7±2,2	56	54,9±4,9	<0,01
Геморрагический синдром					
Носовые кровотечения	169	91,3±2,1	61	59,8±4,9	<0,01
Экхимозы	117	63,2±3,5	31	30,4±4,6	<0,05
Внепеченочные признаки					
Пальмарная эритема	185	100,0	89	87,2±3,3	<0,05
Капиллярная сеть	169	91,3±2,1	72	70,6±4,5	<0,01
Сосудистые звездочки	185	100,0	82	80,4±3,9	<0,05
Венозные коллатерали	147	79,5±3,0	72	70,6±4,5	>0,05
Гепатолиенальный синдром					
Увеличение печени до 3 см	36	19,5±2,9	36	35,3±4,7	<0,05
от 3 до 5 см	55	29,7±3,4	31	30,4±4,6	>0,05
свыше 5 см	92	49,7±3,7	31	30,4±4,6	<0,05
Увеличение селезенки	185	100,0	51	50,0±5,0	<0,001

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5	6
Условно-специфичные клинические симптомы для лямблиоза					
Депигментация кожи	185	100,0	31	30,4±4,6	<0,001
Гиперкератоз	81	43,8±3,7	19	18,6±3,9	<0,01
Заеды, шелушение вокруг рта	37	20,0±2,9	8	7,8±2,7	<0,05
Зуд кожи	55	29,7±3,4	13	12,7±3,3	<0,05
Аллергические высыпания	55	29,7±3,4	13	12,7±3,3	<0,05
Тики	48	25,9±3,2	8	7,8±2,7	<0,001
Бруксизм	78	42,2±3,6	16	15,7±3,6	<0,001
Гиперкинез	28	15,1±2,6	0	0,0±0,0	<0,001
Энурез	50	27,0±3,3	8	7,8±2,7	<0,01

Примечание: P – достоверность различий между исследуемыми группами.

Так, проявления астеновегетативного синдрома в виде жалоб на слабость, быструю утомляемость чаще предъявляли больные ХГВ на фоне лямблиоза (100,0% против 87,2% $p < 0,05$). Такие симптомы как нарушение сна и головные боли также превалировали у данной категории детей, соответственно 62,2% и 85,9% против 37,2% и 54,9% детей из группы сравнения ($p < 0,05$). Кожно-трофические изменения проявлялись

в виде бледности и сухости кожи у большинства больных с лямблиозной инвазией 95,7% и 100,0%, сравнительно меньше у детей без лямблиоза-75,5% и 87,2% соответственно ($p < 0,05-0,01$).

Аналогично регистрировалась частота и выраженность диспепсического синдрома. При этом, такие симптомы как метеоризм и боли в животе также нашли достоверные различия с превалированием регистрации у детей с лямблиозом (соответственно 85,9% и 91,3% против 59,8% в обоих случаях $p < 0,05$). Нарушение стула отмечалось у 78,4% детей основной группы с превалированием в виде склонности к поносам и для 59,8% больных из группы сравнения с характерным развитием спастических запоров ($p < 0,05$).

Вместе с тем, понижение аппетита и обложенность языка выявлялись практически с одинаковой частотой у большинства детей обеих групп (100,0% и 90,2% соответственно основной и сравнительной группам, $p > 0,05$).

Признаки холестатического синдрома также доминировали у больных с ХВГ на фоне лямблиоза. Так, при объективном осмотре иктеричность кожных покровов и склер чаще ($p < 0,05$) отмечалась у данной категории больных (83,8% и 89,7% соответственно), тогда как в группе сравнения только у половины детей (50,0% и 54,9% соответственно).

Геморрагический синдром в виде носовых кровотечений и экхимозов проявлялся также с различной частотой и продолжительностью. Эти признаки также преобладали среди больных I группы (91,3% и 63,2% против 59,8% и 30,4% соответственно, $p < 0,01$ $p < 0,05$). Выраженность отдельных внепеченочных признаков также зависела от наличия или отсутствия лямблиозной инвазии. В целом, это проявлялось в виде достоверного превалирования регистрации пальмарной эритемы, капиллярной сети на щеках и сосудистых “звездочек”, соответственно в 100%, 91,3% и 100% случаях ($p < 0,05$). Вместе с тем, венозные коллатерали встречались у детей обеих групп практически с одинаковой частотой (79,5% и 70,6% соответственно в I и II группах, $p > 0,05$).

У всех обследованных детей (100,0%) имело место увеличение размеров печени, однако представленность в размерах и консистенции печени была различна. Для детей основной группы было характерно превалирование регистрации больших размеров (свыше 5 см) печени с довольно плотной консистенцией (49,7% против 30,4%, $p < 0,05$). В отличие, в группе сравнения встречаемость в различных размерах: до 3см, от 3-х до 5-ти см, свыше 5см находилась на одинаковом уровне в пределах трети больных. Причем, малые размеры печени на 15,7% чаще регистрировались среди данной категории детей ($p < 0,05$).

Спленомегалия регистрировалась у всех больных ХГВ на фоне лямблиоза, что было в 2,0 раза чаще относительно детей, больных ХГВ без лямблиоза (100,0% против 50,0%, $p < 0,05$).

Наряду с этим, у детей, больных ХГВ обнаруживали условно-специфичные клинические симптомы лямблиоза. Характерную симптоматику поражения кожи, которую с определенной долей достоверности можно использовать для целенаправленного лабораторного исследования на *G.lamblia*. В частности, это депигментированные участки кожи, располагающиеся в основном на щеках и плечах (100% против 30,4%, $p < 0,001$), гиперкератоз в виде буровато-иктеричной окраски кожи шеи, разгибательной поверхности рук, ног, боковых поверхностях живота (43,8% против 18,6%, $p < 0,01$), поражение красной каймы губ в виде заедов и шелушения вокруг рта (20,0% против 7,8% детей из группы сравнения, $p < 0,05$). Проявления невротического характера в виде появления тиков и бруксизма в более чем 2,9 раза чаще наблюдались среди детей I группы, соответственно 25,9% и 42,2% против 7,8% и 15,7% детей II группы ($p < 0,001$). Гиперкинезы были характерны только для больных ХГВ на фоне лямблиоза (15,1%), которые проявлялись в виде вредных привычек: грызть ногти, сосание пальца и других предметов, покусывание губ. Другой особенностью являлось развитие энуреза, который значительно чаще (в более чем 3,0 раза) регистрировался у детей основной группы (27,0% против 7,8% детей группы сравнения, $p < 0,01$).

Таким образом, особенностями клинического течения ХГВ на фоне лямблиоза у детей является стойкое преобладание астеновегетативного, диспепсического, холестатического и гепатоспленомегалии с акцентом развития быстрого прогрессирования патологического процесса в печени. Сравнительный анализ клинического течения ХГВ в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующего лямблиоза у детей показал, что выраженность клинической симптоматики значительно усугублялись дополнительным повреждающим фактором - *G.lamblia*, что в итоге создавало длительный хронический стресс.

3.2. Некоторые показатели функционального состояния печени у детей, больных ХГВ и лямблиозной инвазии

Изучение механизмов развития патологического процесса при ХГВ невозможно без оценки биохимических сдвигов, происходящих в организме под воздействием вируса. Вместе с тем, безусловный интерес представляет оценка патогенетического значения биохимических изменений в условиях вирусно-паразитарной инфекции.

Многочисленными исследованиями показано, что лямблиозная инвазия приводит к значительному изменению активности ряда ферментов в сыворотке крови, в том числе и антиоксидантов. Это обуславливает нарушения клеточных мембран и способствует увеличению риска инфицирования организма оппортунистическими инфекциями, в том числе гепатитом, острыми диарейными заболеваниями [18:78-80с., 74:30-32с., 122:14-16с., 213:502-504с., 240:72-74с.]. Но имеются данные, что у здорового человека с нормальной кишечной флорой, попавшие вредные микробы яйца глистов, лямблии проходят транзитом через кишечник. У человека с наличием заболеваний органов пищеварения, с угнетением желудочной секреции, воспалением слизистой кишечника, панкреатите, в том числе и хроническом гепатите, наличием дисбактериоза этого не происходит [213:502-504с., 227:262-264с.].

Результаты биохимического исследования сыворотки крови при различной степени активности патологического процесса представлены в таблице 2.

Таблица 2

Показатели функционального состояния печени в крови детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза

Показатель	ХГВ на фоне лямблиоза n=185	ХГВ без лямблиоза n=102	P	Контроль
АлАТ, мкмоль/лс	2,55±0,15*	2,00±0,10*	<0,001	0,68±0,02
АсАТ, мкмоль/лс	1,99±0,12*	1,23±0,11*	<0,001	0,38±0,02
Билирубин общий, мкмоль/лс	29,0±1,12*	22,6±1,97*	<0,05	14,8±0,57
ГГТП, Ед/л	49,3±2,46*	36,3±1,88	<0,001	33,3±1,28
Щелочная фосфатаза, У/л	365,4±24,5*	311,2±21,1*	>0,05	177,0±12,0
Альбумин, %	40,8±0,64*	46,0±0,71*	<0,001	54,5±0,72
Гамма-глобулин, %	28,8±0,62*	26,6±0,86*	<0,05	15,7±0,47
Тимоловая проба, Ед.	10,1±0,62*	8,25±0,45*	<0,02	3,6±0,2
Протромбин, %	62,2±0,49*	70,2±0,71*	<0,001	75,0±0,66
Фибриноген, г/л	2,27±0,07*	2,40±0,07*	<0,05	3,51±0,09
СМП, мг/мл	1,82±0,10*	1,29±0,08*	<0,001	0,24±0,02

Примечание: * - достоверность различий к показателям здоровых детей; P - достоверность различий между исследуемыми группами

Как видно из таблицы, активность ферментов находилась в прямой зависимости от характера инфицирования. Так, наибольшая гиперферментемия отмечалась в группе детей с сопутствующим лямблиозом, где средние значения АЛАТ достигали до $2,55 \pm 0,15$ мкмоль/лс, что в 1,2 раза превышало аналогичный показатель детей, больных ХВГ без лямблиоза ($2,00 \pm 0,10$ мкмоль/лс, $p < 0,001$) и в более чем 3,7 раза контрольные значения ($0,68 \pm 0,02$ мкмоль/лс, $p < 0,001$). Аналогичную картину наблюдали в отношении второго индикатора цитолиза – АсАТ, который составил $1,99 \pm 0,12$ мкмоль/лс, $1,23 \pm 0,11$ мкмоль/лс и $0,38 \pm 0,02$ мкмоль/лс соответственно у детей I, II и контрольной групп ($p < 0,001$).

Следует отметить, что в показателях холестатического синдрома отмечена достоверная разница ($p < 0,05-0,001$) между исследуемыми группами. Исключение составил показатель ЩФ, который имел приближенные значения ($365,4 \pm 24,5$ У/л и $311,2 \pm 21,1$ У/л, $p > 0,05$) в группах, но тем не менее достоверно отличался от контроля ($177,0 \pm 12,0$ У/л). Тогда как сопоставление других параметров свидетельствовало о выраженном характере изменений при ХГВ на фоне лямблиоза. Это наглядно иллюстрирует повышение активности ГГТП, как индикатора внутрипеченочного холестаза, в среднем до $49,3 \pm 2,46$ Ед/л, что в 1,4 раза было выше показателя детей группы сравнения ($36,3 \pm 1,88$ Ед/л) и контроля ($33,3 \pm 1,28$ Ед/л, $p < 0,001$). При этом, уровень общего билирубина превышал контрольные значения при ХГВ с лямблиозом и без лямблиоза – в 1,9 раза и в 1,5 раза соответственно ($p < 0,001$). Что отразилось на цифровом показателе при внутрigrупповых сопоставлениях: средние значения общего билирубина у детей с лямблиозом и без него достигали до $29,0 \pm 1,12$ мкмоль/лс и $22,6 \pm 1,97$ мкмоль/лс ($p < 0,05$).

О значительных мезенхимально-воспалительных нарушениях при ХГВ на фоне лямблиоза у детей свидетельствовало повышение уровней тимоловой пробы и гаммаглобулина относительно контрольных значений в среднем в 2,8 раза и 2,2 раза ($p < 0,001$). При этом уровень тимоловой пробы достигал до $10,1 \pm 0,62$ Ед и гаммаглобулина до $28,8 \pm 0,62\%$. В группе сравнения указанные параметры находились в достоверно низком уровне ($8,25 \pm 0,45$ Ед и $26,6 \pm 0,86\%$ соответственно, $p < 0,05$).

Активность патологического процесса характеризовалась значительным нарушением белково-синтетической функции печени. Наибольшее снижение альбумина выявлено у детей с сопутствующим лямблиозом ($40,8 \pm 0,64\%$). В группе сравнения значения альбумина были выше – на 5,2% ($46,0 \pm 0,71\%$, $p < 0,001$). При этом данный показатель

статистически значимо отличался от контрольных значений ($54,4 \pm 0,72\%$, $p < 0,001$). Аналогичная закономерность получена в показателях ПТИ и фибриногена, что соответствовало у детей I группы $62,2 \pm 0,49\%$ и $2,27 \pm 0,07$ г/л; II группы – $70,2 \pm 0,71\%$ и $2,40 \pm 0,07$ г/л и контрольной – $75,0 \pm 0,66\%$ и $3,51 \pm 0,09$ г/л ($p < 0,05-0,001$).

Одним из показателей, свидетельствующим о нарушении детоксикационной функции печени у детей, больных ХГВ, является накопление в крови среднемолекулярных пептидов (СМП). Значения СМП значительно превышали аналогичный показатель контрольной группы (в более чем 10,4 раза), уровень которого колебался от 0,66 до 2,95 мг/мл. При этом, наибольшее повышение регистрировалось у детей I группы, что в среднем составило $1,82 \pm 0,10$ мг/мл, относительно меньше у больных II группы – в среднем $1,29 \pm 0,08$ мг/мл, при контроле – $0,24 \pm 0,02$ мг/мл ($p < 0,001$ между исследуемыми группами).

Полученные данные биохимического исследования свидетельствуют о более глубоких нарушениях функционального состояния печени у детей с сочетанной вирусно-паразитарной инфекцией. Ведущими биохимическими синдромами явились: эндотоксемии (95,5%), цитолитический (77,6%) и гепатопривный (69,2%).

Таким образом, сравнительный анализ клинического течения ХГВ в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующего лямблиоза у детей показал, что выраженность клинической симптоматики и функциональных нарушений печени значительно усугубляются дополнительным повреждающим фактором – *G.lamblia*, что в итоге создает длительный хронический стресс. В патогенетическом отношении эти изменения отражают *Lambliia*-антигениндуцированные патологические стресс-реакции, в ходе которых в результате различных метаболических сдвигов формируются повреждающие механизмы стресса, и, уже в условиях сочетанной вирусно-паразитарной инфекции способствует развитию двух параллельных взаимоусугубляющих процессов, обуславливающие прогрессирующее течение ХГВ. Наряду с выраженностью основных клинико-биохимических синдромов ХГВ у детей, патогномичными для диагностики лямблиозной инвазии, на наш взгляд можно считать такие клинические синдромы, как астено-невротический (головокружения, наличие тиков, бруксизма, гиперкинезов и энуреза) и аллерго-дерматологический («мраморная белизна» кожи носа, аллергические высыпания, сопровождающиеся зудом кожи, наличие депигментации кожи лица и плеча, гиперкератоз и заеды).

3.3. Характеристика состояний маркерного профиля HBV у детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза кишечника

Дальнейшим этапом явился анализ маркерного профиля вируса гепатита В в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующего лямблиоза (табл.3).

Таблица 3

Частота встречаемости маркеров HBV в зависимости от наличия или отсутствия лямблиоза у детей

Маркеры	ХГВ на фоне лямблиоза n=185 (I)		ХГВ без лямблиоза n=102 (II)		P
	абс.ч.	±m,%	абс.ч.	±m,%	
HBsAg	185	100,0	102	100,0	>0,05
HBsAb	14	7,6±1,9	16	15,7±3,6	>0,05
HBeAg	139	75,1±3,2	48	47,1±5,0	<0,01
HBeAb	46	24,9±1,8	54	52,9±5,0	<0,05
HBcorAb	150	81,1±2,9	93	91,2±2,8	>0,05
HBV-DNA	185	100,0	54	52,9±5,0	<0,001

Примечание: P – достоверность различий между исследуемыми группами.

Как видно из таблицы, у обследованных детей, маркерный профиль HBV характеризовался обнаружением HBsAg у всех больных вне зависимости от наличия или отсутствия лямблиоза. При этом, HBsAb выделялись у 7,6±1,9% больных ХГВ на фоне лямблиоза и у 15,7±3,6% детей без лямблиоза ($p>0,05$). Выявление маркера, свидетельствующего о высокой инфицированности – HBeAg – превалировало у больных с лямблиозом (75,1±3,2% против 47,1±5,0% детей, больных ХГВ без лямблиоза, $p<0,01$). При этом, антитела к HBeAg отмечались у 24,9±1,8% больных I группы и у 52,9±5,0% детей II группы ($p<0,05$). Антитела к ядерному антигену (HBcorAb) в суммарном отношении определялись у 81,1±2,9% и 91,2±2,8% соответственно ($p>0,05$). Такой маркер активной репликации, как HBV-DNA обнаружен у всех больных I-группы, и только у 52,9±5,0% больных II-группы ($p<0,001$).

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что при исследовании маркерного профиля свидетельствует о том, что подавляющее большинство детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза находились в репликативной фазе HB-вирусной активности. Можно предположить, одной из причин пролонгирования, как клинико-биохимических симптомов патологического процесса в печени, так и вирусной активности является наличие лямблиозной инфекции.

Вышеизложенные данные со всей очевидностью подчеркивают установить нами взаимосвязей маркерного профиля вируса гепатита В и *G.lamblia* у детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза (таб. 4).

В ходе исследования 185 детей, больных ХГВ были получены три варианта маркерного профиля лямблиозной инфекции: I вариант - транслокация лямблиозной инвазии – 36 (19,4%) детей с антигеном *G.lamblia* (+), DNA-*G.lamblia* в крови/фекалиях (+); II вариант - выраженная внутрикишечная лямблиозная инвазия - 93 (50,3%) детей с антигеном *G.lamblia* (+) и DNA *G.lamblia* (+) в фекалиях и III вариант – вялотекущая лямблиозная инфекция – 56 (30,3%) детей только с DNA *G.lamblia* в фекалиях (+).

Сопоставительный анализ маркеров HBV с различными вариантами маркеров *G.Lamblia* показал, что HBsAg обнаруживался у всех больных. Детекция HBsAb наиболее проявлялась у детей с III вариантом (12,5%, $p < 0,05$). Напротив, маркер активной репликации и высокой инфекционности HBV, как HBeAg превалировал у детей с выраженной активацией лямблиозного процесса (I вариант – 100,0%, $p < 0,05$), в других группах "е"-антиген встречался практически одинаково (72,0% и 64,3% соответственно детям с II и III вариантами).

Таблица 4

Частота встречаемости маркеров HBV и *G.lamblia* у детей, больных ХГВ (%)

Маркеры	DNA <i>G.lamblia</i> в крови (+) DNA <i>G.lamblia</i> в фекалиях (+) Антиген <i>G.lamblia</i> (+) n=36 (I)		DNA <i>G.lamblia</i> в крови (-) DNA <i>G.lamblia</i> в фекалиях (+) Антиген <i>G.lamblia</i> (+) n=93 (II)		DNA <i>G.lamblia</i> в крови (-) DNA <i>G.lamblia</i> в фекалиях (+) Антиген <i>G.lamblia</i> (-) n=56 (III)		P		
	абс.	M±m, %	абс.	M±m, %	абс.	M±m, %	I-II	II-III	I-III
HBsAg	36	100,0	93	100,0	56	100,0	>0,05	>0,05	>0,05
HBsAb	1	2,8±2,8	6	6,4±2,5	7	12,5±4,4	>0,05	<0,05	<0,01
HBeAg	36	100,0	67	72,0±4,7	36	64,3±6,5	<0,05	>0,05	<0,01

HBeAb	-	-	26	28,0±4, 7	20	35,7±6, 5	>0,05	>0,0 5	<0,0 5
HBV-DNA	36	100,0	93	100,0	56	100,0	>0,05	>0,0 5	>0,0 5

Примечание: P – достоверность различий между исследуемыми группами.

При этом, антитела к HBeAg отмечались у детей III (35,7%) и II (28,0%) группы и у больных I группы не выявлены. Превалирование персистенции антител к "e"-, "s"-антигенам HBV у детей с вялотекущим процессом лямблиозной инфекции свидетельствовало об определенной сохранности иммунологической реактивности организма больных. Другой маркер активной вирусной репликации – HBV-DNA – характерно выявлялся у всех больных, что косвенно указывало на роль паразитарной инфекции в пролонгировании HB-вирусной активности.

Таким образом, репликативная активность HBV-инфекции взаимосвязана с наличием и транслокацией лямблиозной инвазии. Можно заключить, одной из причин прогрессирования как патологического процесса в печени, так и инфекционного в целом, является наличие сопутствующей активной лямблиозной инвазии, в частности, маркерами которой являются - DNA *G.lamblia* в фекалиях/ крови и антиген *G.lamblia* в фекалиях.

3.4. Состояние сенсibilизации организма у детей, больных ХГВ с лямблиозом кишечника

При рассмотрении взаимодействия макроорганизма и паразитов установлены, что патогенная роль реализуется, как минимум, тремя механизмами: механическим воздействием, токсическим влиянием, а также инокуляцией и активацией патогенных микроорганизмов [115-116]. Современные представления о взаимоотношении хозяина и паразита не ограничивают патогенное влияние последнего только этими тремя факторами. Важное значение имеет способность паразитов сенсibilизировать организм хозяина и изменять его реактивность. Вызываемые паразитами в организме хозяина многообразные иммунные реакции, по своей природе и механизму весьма своеобразны, так как по строению и биохимизму паразитические организмы могут быть источником многочисленных антигенных раздражителей. Имеются несколько работ [115-116], подтверждающие, что в процессе взаимодействия с *G.lamblia* у больных с гастроэнтерологической патологией наблюдается сенсibilизация организма с явлениями повышения количества эозинофилов в крови (эозинофилия) и

сопровождается развитие аллергических воспалений в различных тканях. В связи с этим, нами интересным было изучить состояние аллергической сенсibilизации у детей, больных ХГВ с сопутствующим лямблиозом.

При сравнительном исследовании детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза в гемограмме наличие эозинофилии с показателем $7,14 \pm 0,2\%$ встречались только у 32 ($17,3 \pm 2,8\%$) детей, которое статистически не подтверждался с больными ХГВ без лямблиозной инвазией ($9,8 \pm 3,0\%$), что подтверждает о несостоятельности иммунного ответа организма.

В связи с этим, для установления закономерности аллергической сенсibilизации организма у детей, больных ХГВ с лямблиозом кишечника, мы решили изучить антигенсвязывающей способности лимфоцитов у данной категории детей. Наличие сенсibilизации и аутоиммунного процесса выявляли по активности показателей специфического иммунитета – количеству антигенсвязывающих лимфоцитов (АСЛ) методом непрямого розеткообразования к HBsAg и G.lamblia. Проведено изучение АСЛ у 126 детей, больных ХГВ госпитализированные в гепатологический центр РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз и 30 практически здоровых детей в возрасте от 4-х до 14 лет. Из детей, больных ХГВ 93 были с подтвержденным лямблиозом кишечника (I группа), а остальные 30 – больные без лямблиозной инвазии (II группа).

Определение антигенсвязывающих лимфоцитов (АСЛ) методом непрямого розеткообразования проводилась по методу Гариба Ф. Ю. с соавт, 1983 [50]. Метод заключается в следующем: сенсibilизированные лимфоциты связывают специфический антиген своими поверхностными рецепторами. Индикатором растворимого антигена служат эритроциты человека I (O) Rh(-), на которых при помощи бифункционального агента – глутарового альдегида – прочно фиксирован антиген. В результате реакции образуется розетка, состоящая из центрально расположенного лимфоцита и приклепленных к нему эритроцитов, на которых прочно фиксирован антиген (HBsAg и G. Lamblia). Для учета неспецифического взаимодействия лимфоцитов с антигеном мы параллельно проводили реакцию розеткообразования с эритроцитами, нагруженными сывороточным альбумином человека.

Нагружение антигена на эритроциты через хлорид хром – CrCl_3 . Для приготовления антигенного эритроцитарного диагностикума к осадку из 0,1 и 0,1-1% хлорид хрома, приготовленный на изотоническом растворе хлорида натрия. Инкубируют взвесь 5 минут при комнатной температуре, затем обмывают 3 раза забуферным изотоническим раствором хлористого натрия, 4-й раз – средой 199. Суспензия эритроцитов доводится до 100×10^6 в 1 мл. Параллельно приготавливают аналогичным методом контрольный диагностикум, используя сывороточный альбумин

человека (в концентрации, равной с антигеном) для контроля неспецифической адгезии лимфоцитов.

Техника постановки реакции непрямого розеткообразования для выявления АСЛ состоит в следующем: лимфоциты больного смешивают с эритроцитами, нагруженными антигеном. Смесь центрифугируют, инкубируют. Из осадка готовят окрашенный микропрепарат, который микроскопируют. Суспензия лимфоцитов ($0,1$ мл 2×10^5 клеток/мл) смешивается с $0,1$ мл белкового антигенного эритроцитарного диагностикума в соотношении 1:50. Центрифугируют при 800 об/мин 5 мин. Пробирку ставят в холодильник на 1 ч при 4°C . Фиксация образовавшихся розеток, приготовление мазков и подсчет клеток проводят аналогично Е-РОК. Параллельно ставят реакцию с эритроцитами, нагруженными альбумином для контроля неспецифической адгезии лимфоцитов. Содержание АСЛ в крови больного определяют по разности между опытной и контрольной пробами. Антигены HBs и G. Lamblia использованы с набора фирмы «PLATESCREEN» (Италия) и «Биотек» (США) соответственно в иммуно-микробиологической лаборатории РСНПМЦП.

Оценка функциональной активности АСЛ у детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза, позволило определить степень сенсибилизации организма к тем или иным антигенам, значимость этих антигенов в общей иммунной перестройке и развитии аутоиммунных процессов.

Результаты исследования показали (рис. 3), что у детей, больных ХГВ независимо от наличия или отсутствия лямблиоза кишечника, частота выявления АСЛ к HBsAg была повышена в большинстве случаев (соответственно $95,7\%$ и $72,7\%$ против $6,7\%$ в норме). Следует отметить, что при наличии G.lamblia частота выявления АСЛ к HBsAg выше, чем у больных ХГВ без лямблиоза кишечника, что по-видимому связано с определенным влиянием лямблиозной инвазии на повышение сенсибилизации организма больных детей к HBsAg.

Частота выявления АСЛ к G.lamblia у детей, больных ХГВ с лямблиозом кишечника составила $100,0\%$, тогда как у больных ХГВ без лямблиоза кишечника этот показатель был равен $16,0\%$ (при норме $10,0\%$).

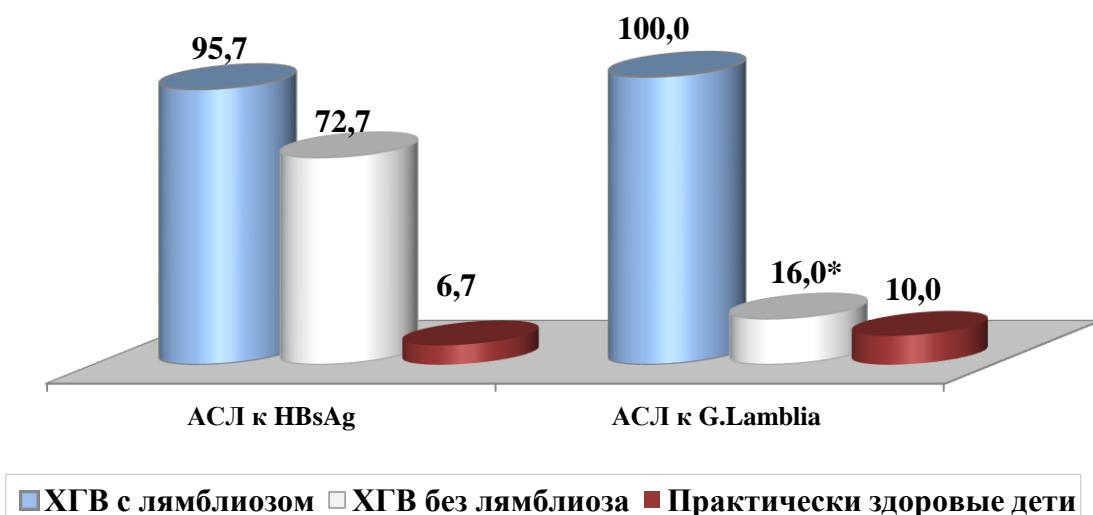


Рисунок 3. Частота выявления АСЛ к HBsAg и к G.lamblia у детей, больных ХГВ (%).

Уровень АСЛ к HBsAg у больных II группы превышал норму в 9,8, а у больных I группы - в 16,3 раза. Количество АСЛ к HBsAg у больных ХГВ с лямблиозом кишечника были в 1,7 раза больше, чем у больных без лямблиоза ($p < 0,01$). Количественное содержание АСЛ к G.lamblia у детей I группы было достоверно выше, чем у больных II группы и практически здоровых детей, $p < 0,001$ (табл.4).

Таблица 4
Количественное содержание АСЛ к HBsAg и G.lamblia (на 100 лимфоцитов в поле зрения) у детей, больных ХГВ с лямблиозом кишечника

Показатель	ХГВ с лямблиозом (I) n=93	ХГВ без лямблиоза (II) n=33	Пр. здоровые дети n=30
АСЛ к HBsAg	17,7±1,1*,**	10,8±1,1*	1,1±,002
АСЛк G.lamblia	20,8±1,8*,**	2,3±0,02*	1,0±0,01

Примечание: * - достоверность различий в сравнении с группой пр. здоровых детей; ** - достоверность различий между группами I и II.

Следует отметить, что у детей, больных ХГВ с лямблиозом кишечника содержание АСЛ среди всех изучаемых антигенов было наибольшим к G.lamblia.

Содержание АСЛ в зависимости от степени активности ХГВ у детей больных с сопутствующим лямблиозом кишечника представлены в таблице 5.

Таблица 5

Количественное содержание АСЛ к HBsAg и G.lamblia (на 100 лимфоцитов в поле зрения) у детей, больных ХГВ с лямблиозом кишечника в зависимости от активности заболевания

Показатель	Пр. здоровые дети n=30	Степень активности ХГВ		
		Минимальная n=20	Умеренная n=46	Выраженная n=27
АСЛ к HBsAg	1,1±0,02	9,7±0,3*	17,3±0,1*	24,4±0,7*
АСЛ к G.lamblia	1,0±0,01	12,7±1,1*	19,8±1,2*	28,6±1,5*

Примечание: *- - достоверное отличие по сравнению с группой практически здоровых детей. ($p < 0,05 - 0,001$).

Как видно из таблицы у детей, больных ХГВ с лямблиозом кишечника определялось достоверное ($p < 0,05 - 0,001$) повышение содержания АСЛ к HBsAg по сравнению со здоровыми детьми, причем у больных с минимальной активностью в 8,8 раза, умеренной – в 15,7 раза и выраженной - в 22,2 раза.

Особого внимания заслуживают результаты изучения уровня сенсибилизации лимфоцитов к специфическим антигенам, поэтому учет данного показателя является высокоинформативным для характеристики ХГВ с лямблиозной инвазией. Сенсибилизация организма к лямблиозному антигену наглядно демонстрирует изменение содержания АСЛ к G.lamblia в зависимости от степени активности заболевания. Содержание АСЛ к G.lamblia у детей I группы при минимальной, умеренной и выраженной степенях активности болезни было достоверно выше ($p < 0,001$), чем у практически здоровых детей. Причем, самые высокие значения АСЛ к G.lamblia выявлены у детей с выраженной активностью ХГВ, что составило $28,6 \pm 1,5\%$.

Обнаруженный нами четкий параллелизм между степенью активности заболевания и содержанием АСЛ к изучаемым антигенам, свидетельствует о наличии сенсибилизации и аутоиммунных реакций во взаимосвязи с лямблиозной инвазией у детей, больных ХГВ.

Результаты исследования АСЛ в зависимости от длительности ХГВ с лямблиозной инвазией (рис. 4.) показали, что с увеличением продолжительности болезни количество АСЛ к HBsAg уменьшается и их максимальное содержание выявлено при длительности болезни до 3-х лет.

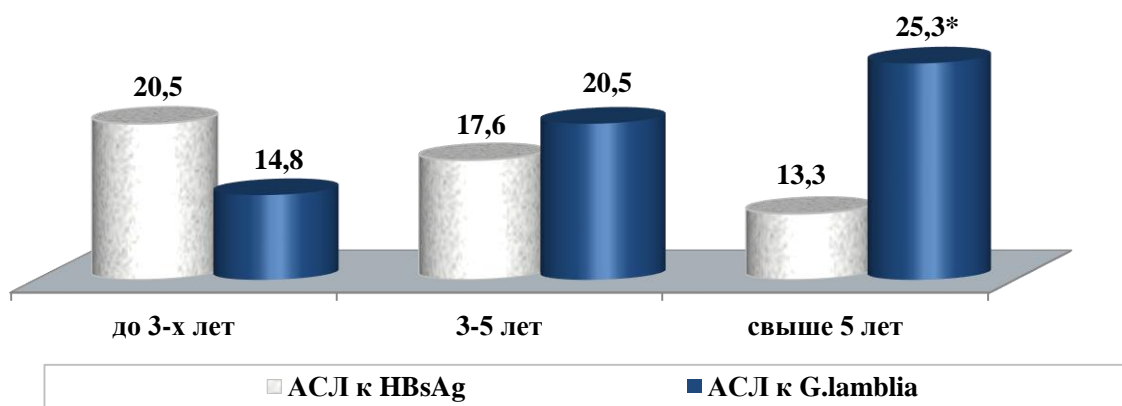


Рисунок 4. Количественное содержание АСЛ к HBsAg и G.lamblia (на 100 лимфоцитов в поле зрения) у детей, больных ХГВ с лямблиозом кишечника в зависимости от длительности заболевания

Это, по-видимому, можно объяснить мобилизацией организма в борьбе против инфекции в общебиологическом смысле, а дальнейшее снижение их количества - адаптацией организма к возросшей антигенной нагрузке.

Аналогичные результаты получены при изучении количества АСЛ к G.lamblia, что подтверждает роль сенсibilизации и аутосенсibilизации в патогенетических механизмах развития ХГВ с лямблиозной инвазией, особенно при длительном течении заболевания. В связи с этим, можно отметить, что течение ХГВ с лямблиозной инвазией сопровождается реакцией специфического звена иммунитета. Увеличение количества АСЛ к HBsAg и к G.lamblia происходит с нарастанием степени активности патологического процесса и длительности заболевания в печени, которое указывает на значение сенсibilизации и аутосенсibilизации в патогенезе развития ХГВ с лямблиозной инвазией, отягочая течение и исход болезни. В частности, незначительное и недостоверное выявление в периферическом анализе крови встречаемость эозинофилии у детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза, возможно связано следствием недостаточной специфичности иммунного ответа организма.

Таким образом, достоверность полученных результатов позволяет сделать вывод о непосредственной взаимосвязи лямблиозной инфекции с пролонгированием как патологического процесса в печени, так и в целом инфекционного процесса у детей, больных ХГВ. Эти данные со всей очевидностью подчеркивают важность своевременной элиминации G.lamblia при поражении печени. При этом, назначение специфического препарата (схемы) должно учитывать его гепатотоксичность, биодоступность и эффективность.

ГЛАВА IV. МИКРОБИОЦЕНОЗ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ХГВ НА ФОНЕ ЛЯМБЛИОЗНОЙ ИНВАЗИИ

С позиций современной науки микробиоценоз кишечника представляет собой единую микроэкологическую систему организма, сформированную в процессе филогенетического развития как собственно человека, так и его микробиоты. Тесная анатомо-функциональная связь гепатобилиарного тракта и кишечника являются одним из патогенетических моментов, которая в условиях хронической вирусной персистенции способствует развитию глубоких структурных изменений в печени [162]. Это приводит к развитию микробиотического дисбаланса кишечника, характерного как для ХВГ, так и для лямблиозной инвазии. Установлено, что при длительном паразитировании в организме, лямблии вызывают специфические и неспецифические изменения воспалительного и дегенеративного характера [109-111]. Важно отметить, что исследование кишечной микробиоты нами позволило установить наличие дисбактериоза кишечника различной выраженности у всех детей, больных ХГВ на фоне лямблиозной инвазии. Это послужило дальнейшим основанием для более детального изучения состояния микробиоценоза у данной категории детей.

4.1. Качественная и количественная оценка нарушений микробиоценоза кишечника у детей, больных хроническим гепатитом В на фоне лямблиозной инвазии

Под наблюдением находились 287 детей, больных ХГВ в возрасте от 4-х до 14 лет. Из них 185 детей, больных ХГВ с сопутствующим лямблиозом составили основную группу, а остальные - 102 ребенка без лямблиоза вошли в группу сравнения.

Исследование кала на дисбактериоз проводили по методике Р.В.Эпштейн-Литвак и Ф.Л.Вильшанской (1977). Для проведения бактериологического анализа кала забор фекалий в количестве 1 г производили в стерильную посуду стерильным инструментом. Срок доставки материала в лабораторию с момента его забора не превышал 2 часов. Готовили разведение 1г фекалий в 9 мл физиологического раствора (разведение 10^{-2}). Из первоначального разведения 1:10 проводили посев на плотные питательные среды – Плоскирева, Левина и на жидкую среду обогащения для выделения патогенной микрофлоры. Для выявления дрожжевых и дрожжеподобных грибов, стафилококков продолжали разведение до 10^{-3} и далее проводили посев на поверхность среды Сабуро и желточно-солевой агар. Из разведения 10^{-5} готовили

посев на среду с молоком для выделения лактобактерий, среду Эндо - для выделения кишечных палочек, кровяной агар – для выделения кокковой флоры.

Для выделения бифидобактерий проводили дополнительно посев из разведения до 10^{-7} - 10^{-9} - 10^{-11} . из пробирок с разведением до 10^{-7} - 10^{-9} проводили посев на поверхность среды с молоком и среды Блаурокка, а до 10^{-11} только на поверхность среды Блаурокка. Все среды за исключением среды Сабуро, помещали в термостат при температуре 37°C , а среду Сабуро выращивали при $28-30^{\circ}\text{C}$. Далее проводили изучение качественных и количественных свойств выросших микробов.

Колонии грибов рода *Candida* белого и молочного цвета имеют специфический кисловатый запах. Для микроорганизмов данного рода характерен положительный феномен феломентации. Стафилококки – грамположительные микроорганизмы, при микроскопии имеют вид «гроздьев винограда». Для видовой идентификации микробов рода *Staphylococcus* проводили тест на лецитиназу, реакцию плазмокоагуляции, определяли устойчивость к новобиоцину, тест на фосфотазу, окисление маннита. Энтерококки – грамположительные микроорганизмы, при микроскопии имеют вид коротких цепочек. Для идентификации энтерококков проводили тест Шермана.

Учитывая выявленные нами изменения микробного состава кишечника у детей, больных ХГВ, мы использовали классификацию дисбактериоза кишечника, предложенные Гранитовой В.М., Хорошилова И.А., 2002 года. [52].

I степень:

- 1) Анаэробная микрофлора преобладает над аэробной, условно-патогенная флора в норме.
- 2) Незначительное снижение бифидобактерий (10^{-7}), лактобактерий (10^{-5}).
- 3) Количественные изменения кишечной палочки (увеличение или уменьшение).

II степень:

- 1) Количество аэробов и анаэробов одинаковое, нормальное количество бифидо- и лактобактерий, незначительные снижения бифидобактерий (10^{-7}), лактобактерий (10^{-5}), либо незначительные снижения бифидобактерий, лактобактерий в норме.
- 2) Качественные и/или количественные изменения кишечной палочки.
- 3) Увеличение количество представителей условно-патогенной флоры.

III степень:

- 1) Анаэробы элиминируются, нормальное количество бифидо- и лактобактерий, уменьшение бифидобактерий (10^{-7} и ниже), лактобактерий (10^{-5} и ниже).

2) Кишечная палочка почти вся представлена атипичными штаммами (85-100%).

3) Резкое возрастание количество условно-патогенной флоры.

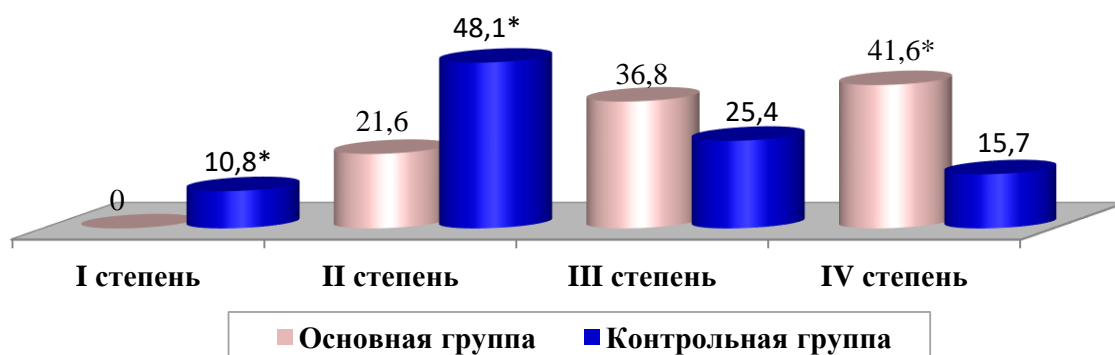
IV степень:

1) Бифидобактерии отсутствуют.

2) Резкое уменьшение количества или отсутствие типичных форм кишечной палочки.

3) Условно-патогенная флора растет в ассоциациях или доминирование одного штамма.

Результаты анализа состояния микробиоценоза кишечника у детей, больных ХГВ, показали, что независимо от наличия или отсутствия лямблиоза кишечника у всех больных имелись нарушения состава микрофлоры кишечника. Сравнительная оценка выявило, что изменения качественного состава микрофлоры кишечника у детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза были более выражены, чем у детей без лямблиозной инвазией (рис.5). Так, у детей на фоне лямблиоза кишечника преобладал дисбактериоз IV степени ($41,6 \pm 3,6\%$ против $15,7 \pm 3,6\%$, $p < 0,001$). Дисбактериоз кишечника III степени в основной группе (у больных с лямблиозной инвазией) выявлен в $36,8 \pm 3,5\%$ случаев по сравнению с контрольной (у детей, больных без лямблиозной инвазией) - $25,4 \pm 3,2\%$. В тоже время, дисбактериоз II степени в основной группе определен только у $21,6 \pm 3,0\%$ детей, что было более чем в 2,0 раза реже относительно детей без лямблиоза, что составило $48,1 \pm 3,7\%$ ($p < 0,001$). Обращало внимание, что дисбактериоз I степени диагностировался только у детей группы контроля ($10,8 \pm 2,3\%$ случаев, $p < 0,001$). Обобщая результаты исследования, можно отметить, что у больных основной группы чаще выявлялось нарушение микробиоценоза кишечника III и IV степени, а в контрольной группе - II и III степени.



Примечание: * - достоверность различий между исследуемыми группами ($p < 0,001$).

Рисунок 5. Частота встречаемости дисбактериоза кишечника различной степени у детей, больных ХГВ (%).

Рассматривая результаты в целом, можно констатировать, что встречаемость более выраженных форм дисбактериоза превалировала в 3,5 раза у детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза. Это хотя и косвенно, но с определенной убежденностью свидетельствовало о патогенном влиянии лямблиозных антигенов на слизистую кишечника, который усугубляет уже имеющиеся нарушения кишечного микробиоценоза у детей, больных ХГВ.

Рассматривая картину микробиоценоза кишечника было выявлено (табл. 6), что у детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза дисбиоз кишечника характеризовался качественными и количественными изменениями состава индигенной микрофлоры кишечника, являющейся в функциональном отношении очень важной системой.

Таблица 5.

Частота регистрации представителей облигатной и факультативной микрофлоры кишечника у детей, больных ХГВ в зависимости от наличия лямблиоза (%).

Представители микрофлоры	ХГВ с лямблиозом (n=185)		ХГВ без лямблиоза (n=102)		P
	абс	%	абс	%	
1	2	3	4	5	6
Бифидобактерии:					
нормальное содержание (10 ⁹ -10 ¹⁰ КОЕ/г)	3	1,6±0,9	4	3,9±1,9	>0,05
умеренное снижение (10 ⁶ -10 ⁵ КОЕ/г)	37	20,0±2,9	35	34,3±4,7	<0,02
значительное снижение (<10 ⁵ КОЕ/г)	145	78,4±3,0	63	61,8±4,8	<0,01
Лактобактерии:					
нормальное содержание (10 ⁷ -10 ⁸ КОЕ/г)	5	2,7±1,2	10	9,8±3,0	<0,05
умеренное снижение (10 ⁶ -10 ⁵ КОЕ/г)	52	28,1±3,3	60	58,8±4,9	<0,001
значительное снижение (<10 ⁵ КОЕ/г)	128	69,2±3,4	32	31,4±4,6	<0,001
Е.coli типичные:					
нормальное содержание (10 ⁷ -10 ⁸ КОЕ/г)	7	3,8±1,4	19	15,7±3,6	<0,001
уменьшение количества (<10 ⁷ КОЕ/г)	139	75,1±3,2	51	50,0±5,0	<0,001
увеличение количества (>10 ⁸ КОЕ/г)	39	21,1±3,0	32	31,4±4,6	>0,05

Е.coli лактозонегативные	61	33,0±3,5	26	25,5±4,3	>0,05
Продолжение таблицы					
1	2	3	4	5	6
Е.coli гемолитические	36	19,5±3,5	13	12,7±3,3	>0,05
Энтерококки: нормальное содержание (10 ⁷ -10 ⁸ КОЕ/г)	16	8,6±2,1	26	25,5±4,3	<0,01
уменьшение количества (<10 ⁷ КОЕ/г)	137	74,1±3,2	57	55,9±4,9	<0,01
увеличение количества (>10 ⁸ КОЕ/г)	32	17,3±2,8	17	18,6±3,9	>0,05
Золотистый стафилококк	50	27,0±3,3	13	12,7±3,3	<0,01
Эпидермальный стафилококк	49	26,5±3,2	14	13,7±3,4	<0,02
Протей	29	15,7±2,7	7	6,9±2,5	<0,05
Клебсиелла	26	14,0±2,6	13	12,7±3,3	>0,05
Грибы рода Candida	108	58,4±3,6	20	19,6±3,9	<0,001
Увеличение УПМ до 10 ⁷ КОЕ/г	78	42,2±3,6	41	40,2±4,9	>0,05
Увеличение УПМ >10 ⁷ КОЕ/г	44	23,8±3,1	17	18,6±3,9	>0,05
Ассоциации УПМ 10 ⁴ -10 ⁵ КОЕ/г	22	11,9±2,4	5	4,9±2,1	<0,05
Ассоциации УПМ 10 ⁶ -10 ⁷ КОЕ/г	49	26,5±3,2	10	9,8±3,0	<0,02
2-х компонентные асс. УПМ	37	20,0±2,9	10	9,8±3,0	<0,05
3-х компонентные асс. УПМ	22	11,9±2,4	5	4,9±2,1	<0,05
4-х компонентные асс. УПМ	12	6,5±1,8	-	-	<0,01

Примечание: Р – достоверность различий между исследуемыми группами;

Так, у $78,4 \pm 3,0\%$ и $69,2 \pm 3,4\%$ детей, больных основной группы выявлены значительные снижения (менее 10^5 КОЕ на 1 г кала) соответственно бифидобактерии и лактобактерии, тогда как эти показатели достигались $61,8 \pm 4,8\%$ и $31,4 \pm 4,6\%$ случаев в группе сравнения ($p < 0,01-0,001$). Напротив, умеренные снижения (до 10^6-10^5 КОЕ/г) бифидобактерии и лактобактерии, в контрольной группе выявлялись в 2,0 раза больше, чем основной группе ($p < 0,01-0,001$). У детей, больных основной группы в микрофлоре кишечника выявлен значительный дефицит кишечной палочки с нормальными свойствами ($96,0\%$), тогда как в группе сравнения выявляемость нормального содержания (10^7-10^8 КОЕ/г) типичного *E.coli* достигался до $15,7 \pm 3,6\%$ случаев, что почти 4,0 раза больше относительно детей из основной группы, $p < 0,001$.

Уменьшение количества *E.coli* ($< 10^7$ КОЕ/г) выявлялись у больных на фоне лямблиоза более 1,5 раза больше относительно детей из группы сравнения ($75,1 \pm 3,2\%$ против $50,0 \pm 5,0\%$, $p < 0,001$).

У более трети детей основной группы отмечалось присутствие лактозонегативных энтеробактерий $33,0 \pm 3,5\%$, тогда как в группе сравнения эта цифра была относительно ниже, но это статистически не была достоверной ($p > 0,05$).

Дисбаланс облигатной микрофлоры кишечника проявлялся не только дефицитом некоторых его видов, но и в ряде случаев их избытком. Увеличение содержания лактозопозитивных эшерихий и энтерококков отмечалась практически с одинаковой частотой, тенденцией к нарастанию, но статистического подтверждения не находило ($p > 0,05$).

Обращало внимание, присутствие у более половины ($58,4 \pm 3,6\%$) детей основной группы грибов рода *Candida*, превышающем нормальные показатели (более 10^4 КОЕ/г), что позволяет рассматривать данный показатель как патогномичным признаком нарушений кишечной микрофлоры при лямблиозе у детей, больных ХГВ. Среди факультативной флоры достоверно чаще присутствовали гемолизирующие кокки – *Staphilococcus aureus et Staphilococcus epidermidis* ($27,0 \pm 3,3\%$ против $12,7 \pm 3,3\%$ и $26,5 \pm 3,2\%$ против $13,7 \pm 3,4\%$ группы детей без лямблиоза, $p < 0,01-0,02$), а также протеи ($15,7 \pm 2,7\%$ против $6,9 \pm 2,5\%$ случаев группы контроля, $p < 0,05$). В других показателях условно-патогенной флоры, хотя и отмечалась тенденция к нарастанию, но это статистического подтверждения не находило.

Так, присутствие клебсиелл отмечалась практически с одинаковой частотой в основной и контрольной группах ($14,0 \pm 2,6\%$ против $12,7 \pm 3,3\%$ соответственно, $p > 0,05$). В этих группах как правило, обнаруживался один вид УПМ. Однако, у $38,4\%$ детей, больных основной группы имели место ассоциации 2, 3 и более видов УПМ, а в группе контроля эти

изменения регистрировались в 14,7% случаев ($p < 0,05$). Ассоциации УПМ 10^6 - 10^7 КОЕ/ги в 10^4 - 10^5 КОЕ/г достоверно чаще выявлялись у больных основной группы ($26,5 \pm 3,2\%$ против $9,8 \pm 3,0\%$ и $11,9 \pm 2,4\%$ против $4,9 \pm 2,1\%$ случаев соответственно, $p > 0,02$ - $0,05$). Высокодостоверные результаты получены при анализе микробиоценоза кишечника больных ХГВ на фоне лямблиоза с ассоциацией двух-, трех- и четырехкомпонентной УПМ ($p < 0,01$ - $0,001$). Парные сочетания УПМ выявлялись у $20,0 \pm 2,9\%$ детей основной группы, в которых наиболее значимыми оказались сочетания *Candida+Staphilococcus aureus* и *Candida+Staphilococcus epidermidis*, тогда как в группе сравнения эти результаты регистрировались в 2 раза меньше ($9,8 \pm 3,0\%$), $p < 0,05$.

Более того, в спектрах, включающих три возбудителя ($12,0\%$), тревожным фактором является установление присутствия ассоциации *Candida+Staphilococcus aureus+Proteus* ($5,6\%$) и *Candida+Staphilococcus aureus+Klebsiella* ($4,8\%$), другие сочетания обнаружены в единичных случаях: *Candida+Staphilococcus epidermidis+Klebsiella* ($1,6\%$). Кроме того, выявлены и четырехкомпонентные ассоциации УПМ в $6,5 \pm 1,8\%$ случаев, в которых наиболее значимыми оказались сочетания *Candida+Staphilococcus aureus+Klebsiella+Proteus*, тогда как в группе сравнения эти результаты не обнаруживались ни у одного больного ($p < 0,01$).

Таким образом, изучение взаимосвязи между выявленными сдвигами содержания представителей индигенной микрофлоры кишечника, показало, что у детей, больных ХГВ с сопутствующим лямблиозом, значительное снижение концентрации бифидобактерий, которое сочеталось со значительным дефицитом лактобактерий, кишечных палочек и увеличением УПМ. С дефицитом эшерихий было сопряжено и снижение содержания энтерококков.

Однако, избыточная колонизация кишечника грибами рода *Candida*, *Staphilococcus aureus* и *Staphilococcus epidermidis* свидетельствуют о глубоких нарушениях микробного симбиоза и об особом снижении колонизационной резистентности у детей, больных ХГВ с лямблиозом кишечника.

4.2. Оценка микробиоценоза кишечника у детей, больных ХГВ на фоне лямблиозной инвазии в зависимости от активности заболевания

Выраженность изменений микробиоценоза кишечника у детей, больных ХГВ с сопутствующим лямблиозом зависела от активности патологического процесса в печени (рис б). Распределение больных детей по активности ХГВ показало, что заболевание на фоне лямблиоза

протекало в прогрессирующей форме. Так, подавляющее большинство (85,4%) больных имели умеренную (60,5%) и выраженную (24,9%) активность болезни. Дисбактериоз II степени выявлялся при минимальной активности ХГВ у большинства больных (48,2%), по сравнению с показателям умеренной (14,3%) и выраженной активности патологического процесса в печени (6,6%), $p < 0,001$. Почти с одинаковой частотой выявлялся дисбактериоз III степени при всех активностях ХГВ – 33,3%, 43,7% и 30,4%, $p > 0,05$. Выявляемость выраженного дисбактериоза IV степени увеличивался с нарастанием активности болезни (18,5%, 42,0%, 63,0%) и достоверно различались по частоте встречаемости во всех степенях активности ХГВ с сопутствующим лямблиозом, $p < 0,001$.

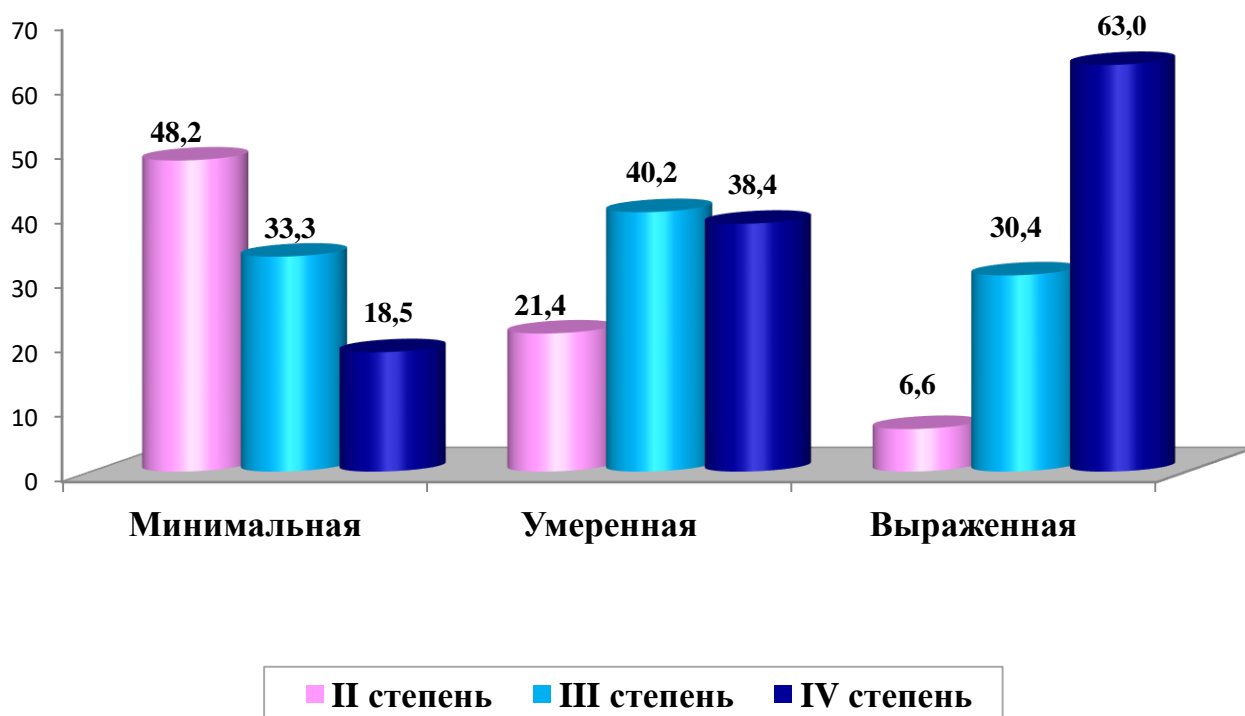


Рис. 6. Частота встречаемости дисбактериоза кишечника у детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза в зависимости от активности заболевания (%).

При оценке качественного и количественного состояния микробиоценоза кишечника у детей, больных ХГВ с лямблиозом кишечника в группе сравнения нами выявлены отклонения данных параметров и уровень значимости различий в зависимости от активности ХГВ (табл. 6). Практически у всех больных с ХГВ независимо от наличия или отсутствия лямблиоза кишечника отмечалось снижение содержания бифидобактерий. Умеренное их снижение (10^6 - 10^5 КОЕ/г) в основном выявлялось у больных контрольной группы $-34,2 \pm 4,7\%$, тогда как у больных основной группы лишь у $-10,0 \pm 4,8\%$ больных ($p < 0,01$).

Значительное снижение бифидобактерий до уровня 10^5 КОЕ/г отмечалось у детей основной группы при выраженной активности ХГВ по сравнению с группой сравнения ($p < 0,01$). У детей основной группы при минимальной степени активности, наблюдалось умеренное снижение лактобацилл до уровня 10^6 - 10^5 КОЕ/г у $44,4 \pm 9,5\%$ больных детей, что в 1,6 раза больше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$).

Аналогичная картина наблюдалась и при оценке уровня значительного снижения лактобактерий в сравниваемых двух группах ($p < 0,01$). У больных основной группы при умеренных и выраженных степенях активности процесса в печени нами выявлены наиболее достоверные снижения уровня лактобацилл ($p < 0,001$).

Независимо от активности ХГВ у детей больных основной группы регистрировалось уменьшение количества типичной кишечной палочки ($< 10^7$ КОЕ/г) по сравнению с контролем ($p < 0,05$; $< 0,02$; $< 0,01$).

Уровень лактозонегативных и гемолизирующих форм *E.coli* увеличивался с нарастанием активности болезни особенно у больных основной группы, но достоверных различий по частоте встречаемости во всех степенях активности ХГВ нами не выявлены.

Таблица 6

Частота регистрации представителей облигатной микрофлоры кишечника у детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза в зависимости от активности заболевания (%).

Представители микрофлоры	ХГВ+лямблиоз (n=185)			ХГВ (n=102)		
	Минимальная n=27	Умеренная n=112	Выраженная n=46	Минимальная n=31	Умеренная n=33	Выраженная n=38
Бифидобактерии:						
нормальное содержание (10^9 - 10^{10} КОЕ/г)	3,8±3,6	-	-	6,5±4,4	-	-
умеренное снижение (10^6 - 10^5 КОЕ/г)	48,1±9,6	29,5±4,3	10,9±4,6*	32,2±8,4	42,4±8,7	34,2±4,7
значительное снижение ($<10^5$ КОЕ/г)	48,1±9,6	70,5±4,3	89,1±4,6*	61,3±8,7	57,6±8,7	65,8±7,8
Лактобактерии:						
нормальное содержание (10^7 - 10^8 КОЕ/г)	7,4±5,0	-	-	9,7±3,2	9,0±5,1	10,5±5,0
умеренное снижение (10^6 - 10^5 КОЕ/г)	44,4±9,5*	25,0±4,1*	17,4±5,6*	67,7±8,5	60,6±8,6	47,4±8,2
значительное снижение ($<10^5$ КОЕ/г)	48,2±9,6*	75,0±4,1*	82,6±5,6*	22,6±7,6	30,4±8,1	42,1±8,1
E.coli типичные:						
нормальное содержание (10^7 - 10^8 КОЕ/г)	7,4±5,0	-	-	16,1±6,7	12,1±5,8	13,1±5,5
уменьшение количества ($<10^7$ КОЕ/г)	59,3±9,4*	70,5±4,3*	80,4±5,9*	29,0±8,3	45,4±8,8	52,6±8,2
увеличение количества ($>10^8$ КОЕ/г)	33,3±9,1	29,5±4,3	19,6±5,9	54,9±9,0	42,5±8,7	34,4±7,8
E.coli лактозонегативные	33,3±9,1	31,2±4,4	34,8±7,1	22,6±7,5	24,2±7,6	28,9±7,4
E.coli гемолитические	11,1±6,0	18,8±3,7	23,9±6,3	9,7±5,4	12,1±5,8	15,7±5,9
Энтерококки:						
нормальное содержание (10^7 - 10^8 КОЕ/г)	14,8±6,8	10,7±2,9	-	25,8±8,0	15,6±6,4	18,4±6,3
уменьшение количества ($<10^7$ КОЕ/г)	70,4±8,8	72,3±4,2	80,4±5,9	64,5±8,7	72,7±7,9	68,4±7,6
увеличение количества ($>10^8$ КОЕ/г)	14,8±6,8	17,0±3,5	19,6±5,9	9,7±5,4	12,1±5,8	13,2±5,5

Примечание: * - достоверность различий между сравниваемыми группами ($p < 0,05$ - $0,001$).

У детей, больных ХГВ часто наблюдалось и снижение количество энтерококков. Дефицит энтерококков чаще отмечался при выраженной степени активности ХГВ как в основной, так и в контрольной группе ($p < 0,05$).

Дисбаланс облигатной микрофлоры кишечника характеризовался не только дефицитом некоторых его видов, но и в ряде случаев их избытком. Так, в $19,6 \pm 5,9\%$ случаев регистрировалось повышение содержания лактозопозитивных эшерихий и энтерококков, особенно при выраженной степени активности ХГВ у больных основной группы.

Изучение взаимосвязи между выявленными сдвигами в содержании представителей индигенной микрофлоры кишечника у больных детей основной группы, показало, что значительное снижение концентрации бифидобактерий сочеталось со значительным дефицитом лактобактерий и кишечных палочек. С дефицитом эшерихий было сопряжено и снижение содержания энтерококков. Взаимосвязанным оказалось и повышение содержания эшерихий и энтерококков.

Факультативная, или условно-патогенная микрофлора (УПМ) кишечника рассматривается как потенциальный источник инфекционных процессов, может оказывать сенсibiliзирующее и мутагенное действие, стимулировать образование медиаторов воспаления.

Частота встречаемости почти всех УПМ выражалась нарастанием их количества с повышением активности ХГВ. Лидирующими представителями УПМ были дрожжеподобные грибы, стафилококки (эпидермальные и золотистые), более редкими – протеи и клебсиеллы (табл. 7).

Частота встречаемости *St.aureus* у больных основной группы при умеренной и выраженной степени активности ХГВ достоверно отличалась по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Эпидермальный стафилококк у больных основной группы при выраженной степени активности выявлен в $32,6 \pm 7,0\%$ случаев против $13,1 \pm 5,5\%$, $p < 0,05$.

Таблица 7

Частота регистрации условно-патогенной микрофлоры кишечника у детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза в зависимости от активности заболевания (%).

Представители микрофлоры	ХГВ+лямблиоз (n=185)			ХГВ (n=102)		
	Минимальная n=27	Умеренная n=112	Выраженная n=46	Минимальная n=31	Умеренная n=33	Выраженная n=38
Золотистый стафилококк	14,8±6,8	29,5±4,3*	34,8±7,1	9,7±5,4	12,1±5,8	15,8±5,9
Эпидермальный стафилококк	22,2±8,0	25,0±4,1	32,6±7,0*	12,9±6,1	15,2±6,3	13,1±5,5
Протей	11,1±6,0	10,7±2,9	13,0±5,0	9,7±5,4	9,1±5,1	10,5±5,0
Клебсиелла	14,8±6,8	10,7±2,9	17,4±5,6	12,9±6,1	12,1±5,8	13,1±5,5
Грибы рода Candida	44,4±9,5*	58,0±4,7*	73,9±6,5*	12,9±6,1	15,2±6,3	15,8±5,9
Увеличение УПМ до 10 ⁷ КОЕ/г	44,4±9,5	42,0±4,7	43,5±7,4	35,5±8,7	39,4±8,6	47,4±8,2
Увеличение УПМ >10 ⁷ КОЕ/г	18,5±7,5	23,2±4,0	32,6±7,0	16,1±6,7	18,2±6,8	21,0±6,7
Ассоциации УПМ 10 ⁴ -10 ⁵ КОЕ/г	11,1±6,0	12,5±3,1	13,0±5,0	3,2±3,2	6,1±4,2	7,9±4,4
Ассоциации УПМ 10 ⁶ -10 ⁷ КОЕ/г	18,5±7,5	23,2±4,0	34,8±7,1*	6,4±4,5	9,1±5,1	10,5±5,0
2-х компонентные ассоциации УПМ	22,2±8,0*	20,5±3,8	17,4±5,6	3,2±3,2	9,1±5,1	15,8±5,9
3-х компонентные ассоциации УПМ	7,4±5,0	8,0±2,6	19,6±5,9	-	6,1±4,2	7,9±4,4
4-х компонентные ассоциации УПМ	-	6,3±2,3	13,0±5,0*	-	-	-

Примечание: * - достоверность различий между сравниваемыми группами (p<0,05-0,001).

Обращало внимание, преобладание у детей основной группы грибов рода *Candida* при всех активностях болезни по сравнению с контролем ($p < 0,001$; $< 0,001$ и $< 0,01$), что позволяет рассматривать данный показатель как патогномичный признак нарушения состава кишечной микрофлоры при лямблиозе у детей, больных ХГВ.

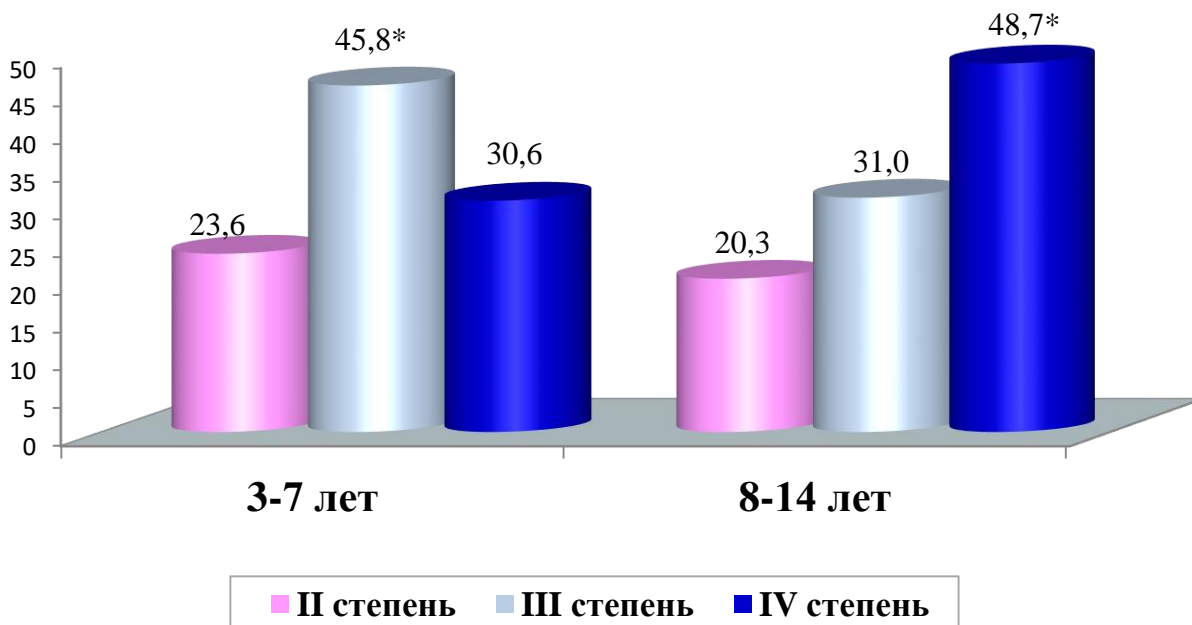
Что касается других показателей УПМ (протеи и клебсиеллы), хотя и отмечалась тенденция к нарастанию с повышением активности ХГВ независимо от наличия или отсутствия лямблиоза, но статистического подтверждения не находило.

Высокие титры УПМ (более 10^7 КОЕ на 1 г кала) выявлены при выраженной степени активности ХГВ как в основной, так и в контрольной группе - $32,6 \pm 7,0$ и $21,0 \pm 6,7\%$ соответственно. Как правило, обнаруживался один вид УПМ. Однако, у 38,4% детей, больных ХГВ имели место ассоциации 2-х, 3-х и более видов УПМ. Двухкомпонентные ассоциации УПМ достоверно чаще выявлялись у детей больных основной группы при минимальной активности ХГВ - $22,2 \pm 8,0\%$ против $3,2 \pm 3,2\%$ случаев группы сравнения, $p < 0,05$. Трехкомпонентные и четырехкомпонентные ассоциации УПМ также выявлялись у больных основной группы ХГВ, причем в половине случаев (52,0%) они включали дрожжеподобные грибы, в 27,0% - стафилококки. У больных контрольной группы трехкомпонентные ассоциации выявлялись у больных при умеренной и выраженной активности заболевания в единичных случаях, тогда как четырехкомпонентные ассоциации не обнаружены ни у одного больного.

Таким образом, изучение регистрации представителей облигатной и УПМ кишечника у детей, больных ХГВ на фоне лямблиозной инвазией в зависимости от активности заболевания показало, что выраженность дисбактериоза кишечника увеличивались с нарастанием активности основного заболевания. По-видимому, нарушения качественного и количественного состава микробиоценоза кишечника у детей, больных ХГВ вследствие воздействия лямбий и размножения УПФ, приводят к развитию синдрома избыточного роста, который формирует бактериальную транслокацию. Полученные данные позволяют более четко определить место и роль изменения микробиоценоза кишечника у детей, больных ХГВ, что приводит к усугублению двух параллельно протекающих заболеваний, с одной стороны хронического вирусного гепатита В, с другой, лямблиозной инфекции. Вышеизложенные данные указывает о необходимости учитывать при проведении терапии основного заболевания с включением препаратов корригирующих нарушения микробиоценоза кишечника и сопутствующего лямблиоза.

4.3. Характеристика микробиоценоза кишечника у детей, больных ХГВ на фоне лямблиозной инвазии в зависимости от возраста

При оценке качественного и количественного состояния микробиоценоза кишечника у детей, больных ХГВ с лямблиозом кишечника нами выявлены отклонения данных параметров и уровень значимости различий в зависимости от возраста детей (рис. 7).



Примечание: * - достоверность различий к группе сравнения ($p < 0,001$).

Рис. 7. Частота встречаемости степени дисбактериоза у детей, больных ХГВ с сопутствующим лямблиозом в зависимости от возраста (%).

Анализ изменения микробиоценоза кишечника показал, что у детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза в возрасте от 8 до 14 лет у большей половины детей ($53,1 \pm 4,7\%$) выявлен выраженный дисбактериоз – IV степени, тогда как у детей, больных дошкольного возраста (3-7 лет) IV степень дисбактериоза регистрировались у менее трети детей - $30,6 \pm 5,5\%$, ($p < 0,01$).

Дисбактериоз кишечника III степени у детей, больных школьного возраста выявлен в $27,4 \pm 4,2\%$ случаев, а в группе больных дошкольного возраста – $45,8 \pm 5,9\%$ случаев, что было в 1,5 раза больше чем в группе сравнения ($p < 0,05$). По выявлению II степени дисбактериоза кишечника между сравниваемыми изучаемыми группами нами достоверные различия не отмечены ($p > 0,05$).

Изучение состояния микробиоценоза кишечника (табл. 8) у детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза в зависимости от возраста показало, что нормальное содержание бифидо- и лактобактерии выявлялись только в

группе больных дошкольного возраста в незначительных случаях ($4,2 \pm 2,4\%$ и $6,9 \pm 3,0\%$ соответственно, $p > 0,05$).

Значительные снижения бифидобактерии и лактобактерии (менее 10^5 КОЕ на 1 г кала) выявлены у $68,0 \pm 5,5\%$ и $52,8 \pm 5,9\%$ детей, больных дошкольного возраста, тогда как в группе больных школьного возраста эти показатели достигались до $85,0 \pm 3,4\%$ и $79,6 \pm 3,8\%$ случаев соответственно ($p < 0,001$).

Умеренное снижение (10^6 - 10^5 КОЕ/г) бифидобактерии между изучаемыми сравниваемыми группами достоверно не различалось, а лактобактерии, в группе больных дошкольного возраста выявлялись более 2,0 раза чаще, чем у больных школьного возраста, $p < 0,001$.

Уменьшение количества ($< 10^7$ КОЕ/г) типичной кишечной палочки выявлялись у больных школьного возраста более чем в 1,2 раза относительно детей из группы дошкольного возраста ($80,5 \pm 3,7\%$ против $66,7 \pm 5,6\%$ соответственно, $p < 0,05$).

Таблица 8

Частота регистрации представителей облигатной и факультативной микрофлоры кишечника у детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза в зависимости от возраста (%).

Представители микрофлоры	ХГВ с лямблиозом (n=125)				P
	3-7 лет (n=72)		8-14 лет (n=113)		
	абс	%	абс	%	
1	2	3	4	5	6
Бифидобактерии:					
нормальное содержание (10^9 - 10^{10} КОЕ/г)	3	$4,2 \pm 2,4$	-	-	$> 0,05$
умеренное снижение (10^6 - 10^5 КОЕ/г)	20	$27,8 \pm 5,3$	17	$15,0 \pm 3,4$	$> 0,05$
значительное снижение ($< 10^5$ КОЕ/г)	49	$68,0 \pm 5,5$	96	$85,0 \pm 3,4$	$< 0,001$
Лактобактерии:					
нормальное содержание (10^7 - 10^8 КОЕ/г)	5	$6,9 \pm 3,0$	-	-	$> 0,05$
умеренное снижение (10^6 - 10^5 КОЕ/г)	29	$40,3 \pm 5,8$	23	$20,3 \pm 3,8$	$< 0,001$
значительное снижение ($< 10^5$ КОЕ/г)	38	$52,8 \pm 5,9$	90	$79,6 \pm 3,8$	$< 0,001$
E.coli типичные:					
нормальное содержание (10^7 - 10^8 КОЕ/г)	4	$5,5 \pm 2,7$	3	$2,6 \pm 1,5$	$> 0,05$
уменьшение количества	48	$66,7 \pm 5,6$	91	$80,5 \pm 3,7$	$< 0,05$

($<10^7$ КОЕ/г) увеличение количества ($>10^8$ КОЕ/г)	20	27,8±5,3	19	16,8±3,5	>0,05
Е.coli лактозонегативные	21	29,2±5,4	40	35,4±4,5	>0,05
Е.coli гемолитические	14	19,4±4,7	22	19,5±3,7	>0,05
Энтерококки: нормальное содержание (10^7 - 10^8 КОЕ/г)	9	12,5±3,9	7	6,2±2,3	>0,05
уменьшение количества ($<10^7$ КОЕ/г)	47	65,3±5,6	90	79,6±3,8	>0,05
увеличение количества ($>10^8$ КОЕ/г)	16	22,2±4,9	16	14,2±3,3	>0,05

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5	6
Золотистый стафилококк	19	26,5±5,2	31	27,4±4,2	>0,05
Эпидермальный стафилококк	11	15,3±4,3	38	33,6±4,5	<0,001
Протей	6	8,3±3,3	23	20,3±3,8	<0,02
Клебсиелла	8	11,1±3,7	18	15,9±3,4	>0,05
Грибы рода Candida	32	44,4±5,9	76	67,3±4,4	<0,01
Увеличение УПМ до 10^7 КОЕ/г	37	51,4±5,9	41	36,3±4,5	>0,05
Увеличение УПМ $>10^7$ КОЕ/г	17	23,6±5,0	27	23,9±4,1	>0,05
Ассоциации УПМ 10^4 - 10^5 КОЕ/г	7	9,7±3,5	15	13,3±3,2	>0,05
Ассоциации УПМ 10^6 - 10^7 КОЕ/г	11	15,3±4,3	38	33,6±4,5	<0,001
2-х комп. асс УПМ	13	18,0±4,5	24	21,2±3,9	>0,05
3-х комп. асс УПМ	3	4,2±2,4	19	16,8±3,5	<0,01
4-х комп. асс УПМ	-	-	12	10,6±2,9	<0,01

Примечание: Р – достоверность различий между исследуемыми группами;

У более трети детей больных в возрасте 8-14 лет выявлялись лактозонегативные энтеробактерии в 35,4±4,5%, то в группе сравнения эта цифра была относительно ниже и статистически не подтверждалось ($p>0,05$). Дисбаланс облигатной микрофлоры кишечника проявлялся в ряде случаев их избытком. Увеличение содержания лактозопозитивных эшерихий и энтерококков отмечалась практически с одинаковой частотой, но статистического подтверждения не находило, $p>0,05$. Патогномичный признак нарушений кишечной микрофлоры при

лямблиозе у больных, ХГВ - грибы рода *Candida* выявлялись у 32 (44,4±5,9%) больных дошкольного возраста, тогда как у детей школьного возраста эти изменения регистрировались более 1,5 раза больше ($p < 0,01$).

Среди факультативной флоры, гемолизирующий кокк – *Staphylococcus epidermidis* достоверно чаще присутствовал в группе детей, больных школьного возраста в 33,6±4,5% случаев, а у больных от 3-х до 7 лет выявлен более в 2,2 раза меньше, ($p < 0,001$). Обнаружение протеи у больных основной группы выявлялись более в 2,4 раза больше, чем в группе контроля ($p < 0,02$). Присутствие золотистого стафилококка и клебсиелл отмечалась практически с одинаковой частотой в обеих исследуемых группах и статистического подтверждения не находило ($p > 0,05$). Кроме этого, у 48,6% детей, больных в возрасте от 7 до 14 лет имели место ассоциации 2-х, 3-х и более видов УПМ, а в группе сравнения - больных дошкольного возраста эти изменения регистрировались в 2,2 раза меньше – 22,2% случаев ($p < 0,001$). Ассоциации УПМ 10^6 - 10^7 КОЕ/г достоверно чаще выявлялись у больных школьного возраста (33,6±4,5% против 15,3±4,3%, $p > 0,001$). Кроме того, в анализе микробиоценоза кишечника достоверные результаты дали дети, больных ХГВ с лямблиозом в возрасте от 7 до 14 лет - выявление ассоциации трех- и четырехкомпонентных УПМ ($p < 0,01$).

Таким образом, полученные данные позволили определить более выраженные изменения микробиоценоза кишечника у детей, больных ХГВ школьного возраста по сравнению с детьми дошкольного возраста. Детям школьного возраста характерно выявление III и IV степени дисбактериоза кишечника. Из УПМ чаще выявлялись гемолизирующий кокк – *Staphylococcus epidermidis* и протеи, а также трех- и четырехкомпонентных ассоциации условно патогенной микрофлоры. По-видимому, это связано с низкой компенсаторной возможности организма у больных школьного возраста, а также нарушения питания и неорганизованного режима дня у данной категории детей. Это способствует к прогрессированию основного заболевания, что необходимо учитывать при введении больных.

4.4. Состояние микробиоценоза кишечника у детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза в зависимости от длительности заболевания

Для выяснения роли давности патологического процесса в печени в формировании микробиологических изменений кишечника у детей, больных ХГВ с сопутствующим лямблиозом, в настоящей работе проведено изучение частоты встречаемости дисбактериоза, качественный и количественный анализ микробиотопа кишечника в зависимости от длительности заболевания. Большинство обследованных

детей, больных ХГВ 101 детей (54,6%) были с длительностью болезни свыше 5 лет. Длительность заболевания до 3-х лет отмечалась у 22 (11,9%) больных и от 3-х до 5 лет – у 62 (33,5%) детей.

Анализ частоты встречаемости дисбактериоза кишечника в зависимости от давности заболевания показал (рис 9), что дисбактериоз II степени выявлялся при давности заболевания до 3-х лет в 59,1% случаев из 22 детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза. А с давностью заболевания с 3-х до 5 лет регистрировалась у 14 (22,6%) детей и свыше 5-лет у 13 (12,9%) больных, $p < 0,001$. Почти с одинаковой частотой выявлялся дисбактериоз III степени при всех давностях заболевания – 36,4%, 45,2% и 31,7%, $p > 0,05$. Выявляемость выраженного дисбактериоза IV степени увеличивался с нарастанием давности заболевания (4,5%, 32,2% и 55,4%), $p < 0,001$.

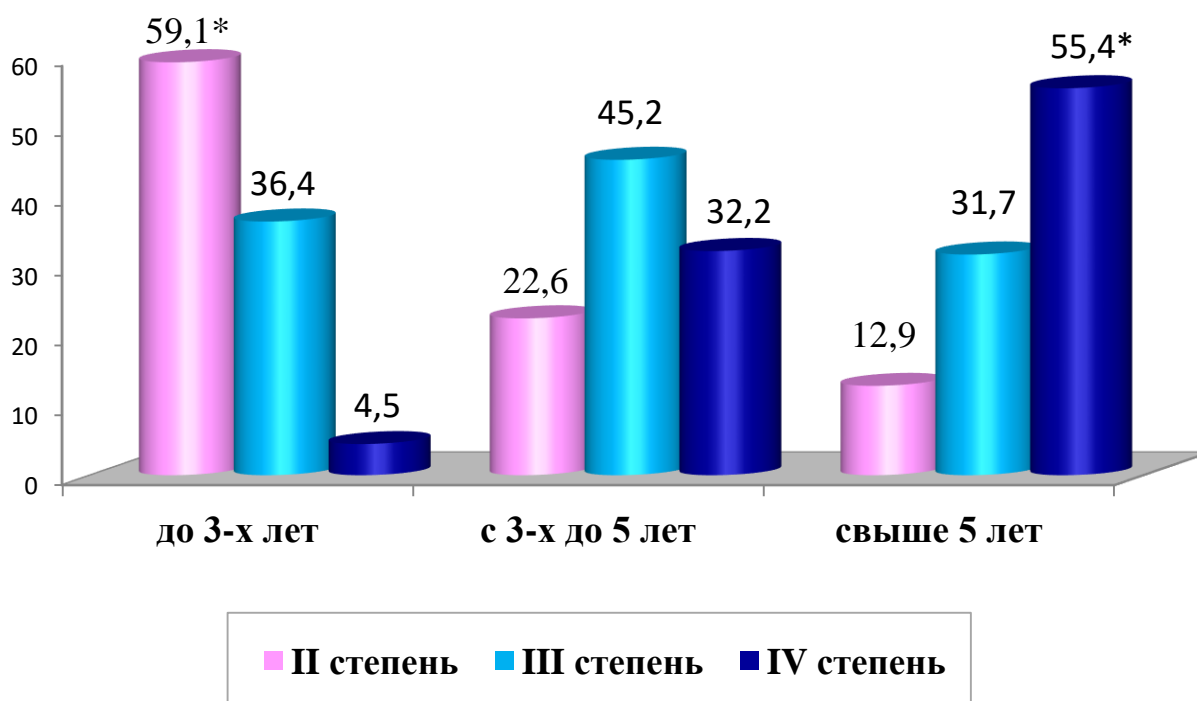


Рис. 9. Развитие дисбактериоза кишечника у детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза в зависимости от длительности заболевания (%).

При оценке качественного и количественного состояния микробиоценоза кишечника у детей, больных ХГВ с лямблиозом кишечника нами выявлены отклонения данных параметров и уровень значимости различий в зависимости от длительности ХГВ (таб.9).

Таблица 9

Частота регистрации представителей облигатной и УПФ кишечника у детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза в зависимости от длительности заболевания (%).

Представители микрофлоры	Длительность заболевания						P1-2	P1-3	P2-3
	До 3-х лет n=22 (1)		3-5 лет n=62 (2)		свыше 5 лет n=101 (3)				
	абс	%	абс	%	абс	%			
Бифидобактерии:									
нормальное содержание (109-1010КОЕ/г)	3	13,6±7,3	-	-	-	-	>0,05	>0,05	>0,05
умеренное снижение (106-105КОЕ/г)	7	31,8±9,9	15	24,2±5,5	15	14,8±3,5	>0,05	<0,05	>0,05
значительное снижение (<105КОЕ/г)	12	54,5±10,6	47	75,8±5,5	86	85,1±3,5	>0,05	<0,01	>0,05
Лактобактерии:									
нормальное содержание (107-108КОЕ/г)	5	22,7±8,9	-	-	-	-	>0,05	>0,05	>0,05
умеренное снижение (106-105КОЕ/г)	7	31,8±9,9	21	33,9±6,1	24	23,8±4,3	>0,05	>0,01	>0,05
значительное снижение (<105КОЕ/г)	10	45,4±10,6	41	66,1±6,1	77	76,2±4,3	>0,05	<0,001	>0,05
Е.coli типичные:									
нормальное содержание (107-108КОЕ/г)	5	22,7±8,9	2	3,2±2,2	-	-	>0,05	>0,05	>0,05
уменьшение количества (<107КОЕ/г)	11	50,0±10,2	48	77,4±5,3	80	79,2±4,1	>0,05	<0,05	>0,05
увеличение количества (>108КОЕ/г)	6	27,3±9,5	12	19,4±5,1	21	20,8±4,1	>0,05	>0,05	>0,05
Е.coli лактозонегативные	7	31,8±9,9	20	32,3±6,0	34	33,7±4,7	>0,05	>0,05	>0,05
Е.coli гемолитические	3	13,6±7,3	11	17,7±4,9	22	21,8±4,1	>0,05	>0,05	>0,05
Энтерококки:									
нормальное содержание (107-108КОЕ/г)	5	22,7±8,9	11	17,7±4,9	-	-	>0,05	<0,001	<0,01
уменьшение количества (<107КОЕ/г)	14	63,6±10,3	41	66,1±6,1	82	81,2±3,9	>0,05	>0,05	>0,05
увеличение количества (>108КОЕ/г)	3	13,6±7,3	10	16,1±4,7	19	18,8±3,9	>0,05	>0,05	>0,05
Золотистый стафилококк	4	18,2±8,2	14	22,6±5,3	34	33,7±4,7	>0,05	<0,05	>0,05
Эпидермальный стафилококк	2	9,1±6,1	14	22,6±5,3	33	32,7±4,7	>0,05	<0,001	>0,05

Протей	-	-	9	14,5±4,5	20	19,8±4,0	<0,01	<0,001	>0,05
Клебсиелла	2	9,1±6,1	8	12,9±4,3	16	15,8±3,6	>0,05	>0,05	>0,05
Грибы рода Candida	7	31,8±9,9	24	38,7±6,2	77	76,2±4,3	>0,05	<0,001	>0,05
Увеличение УПМ до 107КОЕ/г	11	50,0±10,7	31	50,0±6,4	36	35,6±4,8	>0,05	>0,05	>0,05
Увеличение УПМ >107КОЕ/г	2	9,1±6,1	14	22,6±5,3	28	27,7±4,5	>0,05	<0,05	>0,05
Ассоциации УПМ 104-105КОЕ/г	2	9,1±6,1	7	11,3±4,0	13	12,9±3,3	>0,05	>0,05	>0,05
Ассоциации УПМ 106-107КОЕ/г	4	18,2±8,2	16	25,8±5,6	29	28,7±4,5	>0,05	>0,05	>0,05
Двухкомпонентные ассоциации УПМ	4	18,2±8,2	14	22,6±5,3	19	18,8±3,9	>0,05	>0,05	>0,05
Трехкомпонентные ассоциации УПМ	-	-	6	9,7±3,8	16	15,8±3,6	>0,05	<0,05	>0,05
Четырехкомпонентные ассоциации УПМ	-	-	3	4,8±2,7	9	8,9±2,8	<0,01	<0,001	>0,05

Примечание: Р – достоверность различий между исследуемыми группами (**1**-до 3-х лет; **2** - 3-5 лет; **3**-свыше 5 лет.)

Так, у детей на фоне лямблиоза по мере нарастания длительности заболевания наблюдался значительные нарушения частоты встречаемости микробного состава кишечника.

При этом нормальное содержание бифидобактерий и лактобактерий определялись только при давности заболевания до 3-х лет в $13,6 \pm 7,3\%$ и $22,7 \pm 8,9\%$ соответственно. Показатели значительного снижения ($<10^5$ КОЕ/г) бифидобактерии и лактобактерии нарастались по мере увеличения длительности ХГВ, тогда как достоверные различия отмечено между группами больных при давности ХГВ выше 5 лет и до 3-х лет ($54,5 \pm 10,6\%$ против $85,1 \pm 3,5\%$ и $45,4 \pm 10,6\%$ против $76,2 \pm 4,3\%$ случаев соответственно, $p < 0,001$). Выявляемость типичного *E.coli* также изменилось при нарастании длительности ХГВ. Уменьшение их количества ($<10^7$ КОЕ/г) при давности заболевания выше 5 лет наблюдалось у 80 ($79,2 \pm 4,1\%$) больных, тогда как у детей с давностью ХГВ до 3-х лет определялись в $50,0 \pm 10,2\%$ случаев, $p < 0,05$. Уровень лактозонегативных форм *E.coli* регистрировались практически в 1/3 случаев при всех степенях дисбактериоза, но достоверных различий нами не выявлены. Регистрирование гемолитических кишечных палочек повышались по мере увеличения длительности ХГВ, различий между исследуемыми группами больных были недостоверными. Нормальное содержание (10^7 - 10^8 КОЕ/г) энтерококков определялась в незначительных случаях, только у больных с давностью ХГВ до 3-х лет и 3-5 лет ($22,7 \pm 8,9\%$, $17,7 \pm 4,9\%$ соответственно), тогда, как у больных с давностью свыше 5 лет не выявлены ни у одного больного ($p < 0,001$ - $0,01$).

Частота встречаемости всех УПМ выражалась нарастанием их количества с повышением длительности ХГВ. Между группами больных с длительностью ХГВ до 3-х лет и свыше 5 лет выявлено достоверное различие в частоте встречаемости золотистого и эпидермального стафилококка ($18,2 \pm 8,2\%$ и $9,1 \pm 6,1\%$ против $33,7 \pm 4,7\%$ и $32,7 \pm 4,7\%$ случаев соответственно, $p < 0,05$; $p < 0,01$). Частота выявления протей определялись у больных с давностью свыше 5 лет у 20 больных ($19,8 \pm 4,0\%$) и с давностью ХГВ 3-5 лет у 9 детей, которые достоверно отличались между группами больных до 3-х лет (не выявлены ни у одного больного), $p < 0,01$ - $0,001$. Регистрирование другого представителя УПМ – клебсиелла нарастало по мере увеличения длительности заболевания, но не отличались достоверно между исследуемыми группами больных ($p > 0,05$). Высокие показатели дали высеваемость дрожжеподобных грибов рода *Candida*, которые увеличивались по мере нарастания длительности ХГВ ($31,8 \pm 9,9\%$, $38,7 \pm 6,2\%$ и $76,2 \pm 4,3\%$ соответственно, $p < 0,01$ - $0,001$). Увеличение УПМ больше 10^7 КОЕ/г регистрировалась у больных с длительностью ХГВ свыше 5 лет у 28 больных ($27,7 \pm 4,5\%$), которое достоверно отличались от больных с

длительностью до 3-х лет ($9,1 \pm 6,1\%$), $p < 0,05$. Кроме увеличения частоты встречаемости одного вида УПМ, нами регистрировались ещё и двух-, трех- и четырехкомпонентных ассоциаций. Между показателями двухкомпонентными ассоциациями УПМ достоверные различия нами не отмечены. Трех- и четырехкомпонентные ассоциации УПМ у больных с длительностью ХГВ до 3-х лет не отмечались ни у одного больного, тогда как в других исследуемых группах выявлены у 6 и 3 (с давностью ХГВ 3-5 лет) и у $15,8 \pm 3,6\%$ и $8,9 \pm 2,8\%$ больных (с давностью ХГВ свыше 5 лет) соответственно, ($p < 0,01$; $p < 0,001$ между группами больных).

Таким образом, результаты наблюдений состояния микробиоценоза кишечника у детей, больных ХГВ на фоне лямблиозной инвазией, показало, что выраженность дисбактериоза кишечника увеличивался с нарастанием длительности ХГВ. У больных с давностью ХГВ свыше 5 лет отмечены значительные снижения бифидо- и лактобактерии и уменьшения количества типичного *E.coli* и больше выявлены избыточная колонизация представителей УПМ (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* и протеи) по сравнению от показателя больных ХГВ с давностью до 3-х лет.

Резюмируя полученные данные, позволяют более четко определить место и роль изменения микробиоценоза в возникновении и развитии хронической патологии кишечника, усугублении двух параллельно протекающих заболеваний, с одной стороны хронического вирусного гепатита В, с другой, лямблиозной инфекции. По-видимому, нарушения качественного и количественного состава микробиоценоза у детей, больных ХГВ вследствие воздействия лямблий и размножения УПФ, приводят к развитию синдрома избыточного роста, который формирует бактериальную транслокацию. Это, в свою очередь, является дополнительным патологическим фактором в патогенезе развития прогрессирующих форм ХГВ, что необходимо учитывать при проведении терапии основного заболевания с включением препаратов корректирующих нарушения микробиоценоза кишечника и сопутствующего лямблиоза.

ГЛАВА V. Подход к коррекции нарушенного микробиоценоза кишечника у детей, больных ХГВ с лямблиозной инвазией

Принимая во внимание результаты исследования, изложенные в предыдущих главах, возникла необходимость разработать принципы адекватной эффективной биокоррекции кишечника с биопрепаратами на фоне базисной терапии для данного контингента больных. В настоящее время весьма проблематичным остается вопрос о выборе оптимального биопрепарата, из-за наличия огромного арсенала препаратов на фармацевтическом рынке, применяемые для коррекции дисбиоза кишечника. Результаты наших ранее проведенных клинических исследований показали, что существующие методы лечения дисбаланса микроэкологии кишечника у детей, больных ХГВ не всегда эффективны (62,2%). Учитывая этот факт, а также отмечаемое в последнее время характерное развитие резистентности микробиоты к биопрепаратам, перед нами стал вопрос о разработке метода, позволяющего в короткие сроки (по сравнению с бактериологическим исследованием) осуществлять выбор биопрепарата в лечении дисбактериоза у детей, больных ХГВ, обеспечивающего максимальный эффект от его применения.

С этой целью, проведено научное исследование, в результате которого был разработан и запатентован [UZ IAP 04570] способ оценки эффективности бактериотерапии дисбактериоза кишечника у детей, больных ХГВ. В данном методе предусмотрено проведение “нагрузочного” теста оценки функциональной активности лимфоцитов реакции Е-роsetкообразования *in vitro* в инкубации с лекарственным препаратом, что позволило с учетом индивидуальной чувствительности организма в каждом конкретном случае выбрать эффективный биопрепарат.

Определение функциональной активности Т-лимфоцитов в «нагрузочном» тесте *in vitro*. Для определения чувствительности лимфоцитов к биопрепаратам использован метод “нагрузочный” тест *in vitro* для выбора биопрепарата (Патент UZ IAP 04570, 2012). В данном методе предусмотрено проведение оценки функциональной активности Т-лимфоцитов в реакции Е-роsetкообразования *in vitro* в инкубации с пробиотиком, что позволило с учетом индивидуальной чувствительности организма в каждом конкретном случае выбрать эффективный биопрепарат. В качестве контроля определялось содержание Е-роsetкообразующих клеток (Е-РОК) в плазме крови у этих же больных без стимуляции препаратов. Вычислялось количество стимулированных клеток (КСК) на основании разницы количества Е-РОК между опытной и контрольной пробой.

Метод индивидуальной оценки выбора биопрепарата основан на определении функциональной активности Т-лимфоцитов с добавлением наиболее часто применяемые в детской практике биопрепаратов: бактериальные препараты с различным составом биокультур: Бифилак-иммуно, Лакто-Г и Наримакс-плюс.

Нами разработаны критерии оценки эффективности данного теста. В результате выявлены 3 типа реакции:

1-тип реакции – *гиперэргический*, увеличение количества Е-розеткообразующих лимфоцитов опытной пробы выше 5% при добавлении препаратов по сравнению с контрольной пробой, то есть, не утратившие способность образовать Е-розетки под влиянием препаратов. Этот тип реакции свидетельствует о *высокой чувствительности* данного препарата;

2-тип реакции - *гипоэргический*, снижение количества Е-розеткообразующих лимфоцитов опытной пробы ниже 5% при добавлении препаратов по сравнению с контрольной пробой, то есть, утратившие способность образовать Е-розетки под влиянием препаратов. Гипоэргический тип указывает на *низкую чувствительности* препарата;

3-тип реакции - *без изменений*, т.е. отсутствие разницы между опытной и контрольной пробой, что свидетельствует о *не чувствительности* данного препарата.

Способ осуществляется следующим образом:

Выделение лимфоцитов из периферической крови. Лучшим современным и наиболее эффективным как по частоте выделения, так и по сохранению исходного соотношения Т-лимфоцитов является метод разделения крови в градиенте плотности фикола-верографина.

Приготовление градиента фикола-верографин. Готовят 9% раствор фикола (Sweden) на дистиллированной воде. Из основного 76% раствора верографина (Чехословакия) готовят 36,17% раствор на дистиллированной воде. К 16 частям (100мл) 9% фикола добавляют 7 частей (44мл) 36,17% верографина и смешивают в течение 40 мин. на магнитной мешалке при комнатной температуре. Денсиметром измеряют плотность раствора, которая должна быть 1,077. Градиент хранят при 4°C в течение месяца.

Выделение лимфоцитов в градиенте плотности фикола-верографина. Кровь из локтевой вены в количестве 5 мл берут в пробирку с гепарином (25 ед/мл). Одновременно проводят подсчет общего числа лейкоцитов и лейкоформулы. Кровь разводят в 2,5-3 раза фосфатным буфером (рН=7,2), перемешивают и осторожно по стенке стеклянной пробирки наслаивают пастеровской пипеткой на градиент, объем которого соответствует объему неразведенной крови. Пробирки центрифугируют 35-40 минут при комнатной температуре с ускорением 1500 об/мин.

После центрифугирования, пастеровской пипеткой отсасывают лимфоциты, переносят в пробирки и дважды отмывают при 1200 об/мин. по 5 мин. фосфатным буфером. Рабочая концентрация лимфоцитов 2×10^6 /мл.

Определение чувствительности Т-лимфоцитов к биопрепаратам (Наримакс-плюс, Лакто-Г и Бифилакс-иммуно). Для изучения действия биопрепаратов *in vitro* используется в дозе 50 мкг/мл.

Ход опыта. Смешивают в центрифужной пробирке 0,2 мл суспензии лимфоцитов в рабочей концентрации с 0,2 мл раствора препарата (Наримакс-плюс, Лакто-Г, Бифилакс-иммуно) в среде 199 (навестку препарата разводят, подогревая раствор), инкубируют при 37°C 1 час, отмывают клетки дважды фосфатным буфером, третий раз – средой 199 при 1200 об/мин. по 5 мин. Контроль – инкубация без препарата. Желательно дублировать каждый опытный и контрольный образец. Отсасывают «досуха» надосадочную жидкость, клетки ресуспендируют в 0,3 мл среды 199, добавляют 0,3 мл эритроцитов барана (100×10^6 /мл), центрифугируют 5 мин. при 1200 об/мин. Инкубируют в течение 50 и более мин. при 4°C в холодильнике. Считают как обычные розетки. Результат считают положительным, если увеличение процента Е-розеток под действием биопрепарата превышает 5-7% (сравнение с контролем), сомнительным – меньше 5%, отрицательным, если происходит угнетение розеткообразования.

5.1. Сравнительная оценка биопрепаратов в тесте *in vitro* с учетом чувствительности организма детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза

Для более эффективного решения поставленной задачи, в «нагрузочном тесте» *in vitro*, определялась функциональная активность Т-лимфоцитов с добавлением различных биопрепаратов, которые наиболее часто используются в детской практике – Бифилакс-иммуно, Лакто-Г и Наримакс-плюс.

Объектом исследования служила периферическая кровь 75 больных детей ХГВ с сопутствующим лямблиозом. Анализ исследований проводился в зависимости от степени выраженности нарушений микробиотопа кишечника, который подразделялся на 3 группы: больные с II, III и IV степенями дисбактериоза кишечника. Каждая группа включала по 25 больных детей аналогичного возраста.

Анализ результатов исследований показал (таб.10), что *при II степени ДК* у 68,0% детей отмечена высокая чувствительность организма к *Бифилакс-иммуно*, где содержание Е-РОК достоверно повышено до $58,2 \pm 1,2\%$, ($p < 0,001$ к контролю). КСК составило $9,1 \pm 0,94\%$ ($p < 0,01$).

При стимулировании с *Лакто-G* гиперэргический тип реакции определялся в крови у 60,0% детей, количество Е-РОК было повышено до $54,1 \pm 0,7\%$ ($p < 0,01$ к контролю). КСК под влиянием препарата составило всего $5,0 \pm 0,7\%$. В содержании Е-РОК с *Наримакс-плюс*, хотя и отмечалась тенденция к повышению, но эти значения не выявили достоверных различий. Обращал на себя внимание тот факт, что под влиянием *Бифилакс-иммуно* КСК было достоверно выше, чем под влиянием *Лакто-G* ($p < 0,05$), что свидетельствовало о более высокой иммуностропности препарата *Бифилакс-иммуно*.

При III степени ДК результаты «нагрузочного теста» in vitro показали, что под влиянием *Бифилакс-иммуно* гиперэргический тип реакции был выявлен у 60,0% детей, больных ХГВ, где содержание Е-РОК было

Таблица 10

Результаты «нагрузочного теста» in vitro у детей, больных ХГВ с сопутствующим лямблиозом в зависимости от степени ДК (Е-РОК $M \pm m$, %).

Препараты	ДК II ст (n=25)		ДК III ст (n=25)		ДК IV ст (n=25)	
	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль
Гиперэргический тип реакции						
<i>Бифилакс-иммуно</i> % Е-РОК,%	$68,0 \pm 9,3$ $58,2 \pm 1,2$ *	$49,1 \pm 1,4$	$64,0 \pm 9,6$ $54,3 \pm 1,2$ *	$46,3 \pm 1,2$	$56,0 \pm 9,9$ $48,0 \pm 1,1$ *	$39,8 \pm 1,1$
КСК,%	$9,1 \pm 0,9^a$		$8,0 \pm 0,8^a$		$8,2 \pm 0,8^a$	
<i>Лакто-G</i> % Е-РОК,%	$60,0 \pm 9,8$ $54,1 \pm 1,0$ *		$44,0 \pm 9,9$ $49,0 \pm 1,4$		$40,0 \pm 9,8$ $42,1 \pm 1,1$	
КСК,%	$5,0 \pm 0,7$		$2,7 \pm 0,5$		$2,3 \pm 0,6$	
<i>Наримакс-плюс</i> % Е-РОК,%	$44,0 \pm 9,9$ $51,1 \pm 1,1$		$40,0 \pm 9,8$ $47,2 \pm 1,3$		$32,0 \pm 9,3$ $41,2 \pm 1,1$	
КСК,%	$4,8 \pm 0,7^b$		$0,9 \pm 0,7^b$		$1,4 \pm 0,7^b$	
Гипоэргический тип реакции						
<i>Бифилакс-иммуно</i> % Е-РОК, %	$16,0 \pm 7,3$ $44,2 \pm 0,7$ *	$49,1 \pm 1,4$	$20,0 \pm 8,0$ $39,0 \pm 1,2$ *	$46,3 \pm 1,2$	$24,0 \pm 8,5$ $33,2 \pm 1,2$ *	$39,8 \pm 1,1$
<i>Лакто-G</i> %	$16,0 \pm 7,3$		$24,0 \pm 8,5$		$32,0 \pm 9,3$	

Е-РОК, %	43,1±1,0		37,2±1,3 *		30,3±1,1 *	
Наримакс-плюс %	28,0±8,9		24,0±8,5		32,0±9,3	
Е-РОК, %	42,1±1,1		34,1±1,1 *		28,3±1,1 *	
Без изменений						
Бифилакс- иммуно %	16,0±7,3 48,5±1,4		16,0±7,3 45,8±1,3		20,0±8,0 38,6±1,3	
Лакто-Г %	24,0±8,5	49,1±1,4	32,0±9,3	46,3±1,2	28,0±8,9	39,8 ±1,1
Е-РОК, %	48,8±1,1		46,2±1,1		38,7±1,1	
Наримакс-плюс %	28,0±8,9		36,0±9,6		36,0±9,6	
Е-РОК, %	48,5±1,4		46,9±1,1		39,1±1,1	

Примечание.* - достоверность различий к показателям контрольной пробы ($p < 0,05$)

^a – достоверность различий между препаратами Бифилакс-иммуно и Лакто-Г ($p < 0,05$);

^b - достоверность различий между препаратами Бифилакс-иммуно и Наримак-плюс ($p < 0,05$);

^c - достоверность различий между препаратами Лакто-Г и Наримакс-плюс ($p < 0,05$);

повышено до $54,3 \pm 1,2\%$, ($p < 0,05$ к контролю). При этом, КСК под влиянием препарата составило $8,0 \pm 0,95\%$. Препарат *Лакто-Г* недостаточно повлиял на повышение содержания Е-РОК ($49,0 \pm 1,4\%$ $p > 0,05$). При этом, КСК составило всего лишь $2,7 \pm 0,3\%$, что свидетельствовало о низкой иммунотропности препарата у детей с III степени ДК. *Наримакс-плюс* также недостаточно стимулировал способность лимфоцитов к Е-розеткообразованию. При этом, содержание Е-РОК составило $47,2 \pm 1,3\%$ у $40,0\%$ детей ($p > 0,05$). КСК составило всего лишь $0,9 \pm 0,4\%$, что свидетельствовало о неэффективности препарата.

Анализ средних величин результатов «нагрузочного» теста у детей, больных ХГВ при IV степени ДК показал, что гиперэргический тип реакции к *Бифилакс-иммуно* выявлен в $54,0\%$ случаев, у которых содержание Е-РОК было повышено до $48,0 \pm 1,1\%$ ($p < 0,05$). КСК под влиянием препарата составило $8,2 \pm 0,83\%$. Препараты *Лакто-Г* и *Наримакс-плюс* недостаточно влияли на образование Е-РОК и не

выявили статистической разницы показателями контрольной пробы, ($p > 0,05$). КСК составило $2,3 \pm 0,12\%$ и $1,4 \pm 0,11\%$ соответственно.

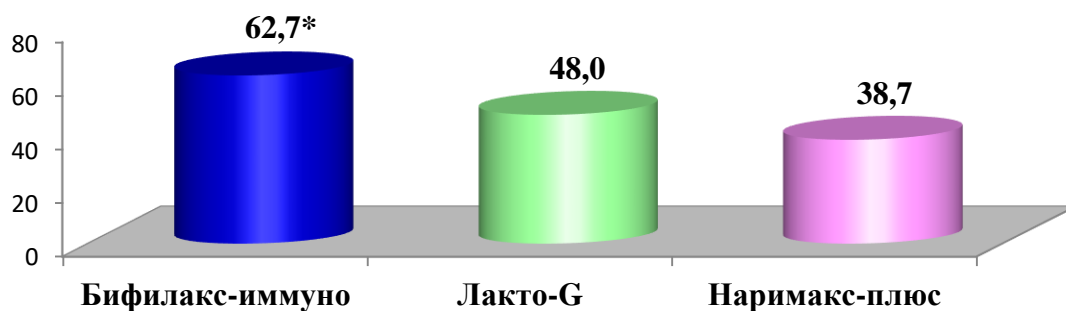


Рисунок 10. Частота положительных результатов в тесте *in vitro* со стимулированием биопрепаратов у детей, больных ХГВ с лямблиозом и дисбактериозом кишечника (%).

Из общего числа детей, частота положительных результатов на препарат *Бифилакс-иммуно* составил в $62,7 \pm 5,6\%$ случаев, *Лакто-Г* - $48,0 \pm 5,8\%$ и *Наримакс-плюс* - $38,7 \pm 5,7\%$ случаев (рис.10).

Таким образом, выявлена взаимосвязь между выраженностью степени *ДК* у детей и состоянием функциональной активности Т-лимфоцитов в плазме крови больных ХГВ на фоне лямблиоза. Увеличение степени *ДК* характеризовалось снижением способности лимфоцитов к Е-розеткообразованию, что свидетельствовало о несостоятельности рецепторной направленности Т-лимфоцитов к изучаемым препаратам. При этом, наибольшим высокочувствительным пробиотиком явился *Бифилакс-иммуно*, содержащий *L.paracasei* CRL-431, *B.animalis* ВВ-12. В условиях *in vitro*, эти штаммы своими антимикробными и иммуномодулирующими свойствами способствовали к выработке Т-лимфоцитов комплексно влияя на увеличение рецепторной направленности для образования Е-РОК, что по-видимому, свидетельствовало о дефиците этих штаммов в кишечнике у обследованных детей. Тем не менее, большинство проведенных клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что пробиотические штаммы лактобактерий *L.paracasei* CRL-431, *Ent. faecium* воспринимаются с Т-лимфоцитами и стимулируют воспалительный ответ, усиливая выработку Th1 и IL-1, INF- α . Они стимулируют фагоцитарную активность нейтрофилов и выработку SIgA. А бифидобактерии оказывают стимулирующее воздействие на Th-reg и, соответственно, выработку TGF- β , IL-10, то есть, способствует формированию иммунологической толерантности [10]. Этим можно объяснить необходимость расшифровки качественного состава микрофлоры кишечника, особенно подвидов *L.paracasei*, *B.animalis* ВВ-12 у детей, больных ХГВ с лямблиозом.

ГЛАВА VI. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОЛЯМБЛИОЗНОЙ ТЕРАПИИ И БИОКОРРЕКЦИИ НАРУШЕННОГО МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В

Для правильного подхода к лечению детей, больных лямблиозом, необходимо учитывать выраженность и длительность существования клинической симптоматики лямблиоза, наличие фоновых и сопутствующих заболеваний, стадию их течения (экссудативный диатез, лекарственная и пищевая аллергия и т.д.), эффективность ранее проводимой противолямблиозной терапии, возможные источники инвазирования (в том числе среди членов семьи и в детских коллективах). Терапия каждого больного должна основываться на индивидуальных особенностях организма ребенка с учетом анамнеза и клинико-лабораторных данных. Начинать лечение сразу противолямблиозным препаратом нецелесообразно, поскольку это может привести к выраженной реакции повреждения с развитием токсико-аллергических реакций и обострением клиники лямблиоза [19:14-16с., 45:85-87с., 110:43-44с., 137:30-31с.].

В настоящее время, имеется целый ряд фармакологических групп препаратов для специфической противолямблиозной терапии. При выборе препарата необходимо учитывать устойчивость штаммов к ранее длительно применявшимся препаратам. Помимо высокой противолямблиозной активности, препарат должен обладать хорошей переносимостью, безопасностью, поскольку речь идет о лечении детей, находящихся в длительной стрессовой ситуации, обусловленной хронической вирусной патологией печени. В предыдущих главах у детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза, рассматривая картину микробиоценоза кишечника нами выявлено дисбиоз кишечника, характеризующихся качественными и количественными изменениями состава индигенной микрофлоры, которая в основном встречался дисбактериоз IV(41,6%) и III (36,8%) степени.

В связи с этим, следующим этапом явилась оценка эффективности применения антипаразитарных препаратов из различных фармакологических групп и биопрепараты для коррекции нарушенного микробиоценоза кишечника на фоне базисной терапии детей с сочетанной HBV+G.lambliа инфекцией.

6.1. Эффективность антипаразитарных препаратов в лечении лямблиозной инвазии у детей с ХГВ

Под наблюдением находились 125 детей, больных ХГВ с лямблиозом в возрасте от 3-х до 14 лет, которые на фоне базисной терапии получили противолямблиозное лечение.

Из них, в качестве специфического препарата: 40 детей получили Метронидазол (Трихопол) в дозе 20 мг/кг/сутки в течении 10 дней (I группа), 40 детей – Альбендазол (Зентел) в дозе 10 мг/кг/сутки в течении 7 дней (II группа) и 45 детей – Нифурател (Макмирор) в дозе 15 мг/кг/сутки в течении 10 дней (III группа). В результате обследования специфических маркеров установлено, что большинство (75,5%) детей находились в стадии активации лямблиозной инвазии.

Применение комплексной терапии оказывало положительное влияние на динамику основных клинических симптомов заболевания у детей, больных ХГВ, частота и выраженность которых зависели от вида использования противолямблиозных препаратов (табл. 11).

Таблица 11

Частота клинических симптомов у детей, больных с сочетанной вирусно-паразитарной инфекцией после лечения (%)

Клинические симптомы	Метронидазол n=40 (I)	Альбендазол n=40 (II)	Нифурател n=45 (III)
<i>Астеновегетативный синдром:</i> Утомляемость, слабость	60,0±7,8*	32,5±7,5**	4,4±1,5***
Нарушение сна	47,5±8,0*	20,0±6,4**	4,4±1,5***
Головная боль	52,5±8,0*	25,0±6,9**	0,0±0,0***
Бледность и сухость кожи	57,5±7,9*	32,5±7,5**	6,7±3,8***
<i>Диспепсический синдром:</i> Тошнота, рвота	20,0±6,4*	10,0±4,8	0,0±0,0
Боли в животе	52,5±8,0*	25,0±6,9**	4,4±1,5***
Снижение аппетита	57,5±7,9*	27,5±7,1	11,1±4,7**
Обложенность языка	57,5±7,9*	32,5±7,5	11,1±4,7**
Метеоризм	60,0±7,8*	35,0±7,6**	6,7±3,8***
Урчание в животе	52,5±8,0*	27,5±7,1**	4,4±1,5***
Нарушение стула	47,5±8,0*	25,0±6,9**	4,4±1,5***
<i>Холестатический синдром:</i> Субиктеричность: кожи	17,5±6,1	10,0±4,8	6,7±3,8***
склер	52,5±8,0	32,5±7,5	11,1±4,7**
<i>Геморрагический синдром:</i> Носовые кровотечения	52,5±8,0	32,5±7,5	11,1±4,7**
Экхимозы	27,5±7,1	10,0±4,8**	0,0±0,0***

<i>Внепеченочные признаки:</i>			
Пальмарная эритема	60,0±7,8	42,5±7,8	20,0±6,4**
Капиллярная сеть	77,5±6,7	52,5±8,0**	22,2±6,3**
Сосудистые звездочки	20,0±6,4*	7,5±4,2	0,0±0,0***
Венозные коллатерали	57,5±7,9*	32,5±7,5	8,9±4,3***
<i>Гепатолиенальный синдром:</i>			
Увеличение печени до 3 см	52,5±8,0	72,5±7,1	95,6±3,1**
от 3 до 5 см	22,5±6,7	17,5±6,1	4,4±1,5***
свыше 5 см	25,0±6,9	10,0±4,8	0,0±0,0***
Увеличение селезенки	27,5±7,1	12,5±5,3**	0,0±0,0***

Примечание: * - достоверность различий между исследуемыми показателями; *- между I и II; ** - II и III; *** - I и III группами ($p < 0,05$ - $0,001$).

Сравнительный анализ применения различных противоямблиозных препаратов показал, что использование препарата – Нифурател оказывало более эффективное влияние на течение ХГВ по сравнению с препаратами Альбендазол и Метронидазол. В частности, клинически 91,1% детей (против 52,5% и 72,5% соответственно I и II группам, $p < 0,05$) ответили положительно, что нашло отражение в улучшении самочувствия детей, прекращались жалобы на повышенную утомляемость, слабость, тошноту, боли в животе.

Нивелировались явления метеоризма, урчания в животе и расстройства стула, восстанавливался аппетит. У детей, имевших иктеричность кожи и склер, таковые исчезали у большинства больных (77,7%, $p < 0,05$).

Достоверно реже отмечались симптомы геморрагического синдрома в виде носовых кровотечений и экхимозов (11,1% против 39,7% и 21,1% соответственно I и II группам, $p < 0,05$). Отчетливо уменьшалась выраженность гепатоспленомегалии ($p < 0,05$ к группам сравнения).

Внепеченочные признаки в виде пальмарной эритемы, сосудистых звездочек и венозных коллатералей на животе сохранялись только у 12,8% больных, что в 2,6 и 4,2 раза реже относительно детей, получивших соответственно препараты Зентел и Трихопол.

Из симптомов, патогномичных для лямблиоза при ХГВ (рис.11), у детей получивших Нифурател, достоверно чаще исчезали проявления в виде бруксизма, тиков и гиперкинезов, как погрызивание ногтей, сосание пальца и покусывания губ ($p < 0,05$ к группам сравнения). Кожные проявления в виде депигментации и гиперкератоза нивелировались у 76,6% детей, в остальных случаях (20,0%) сохранялись с тенденцией к уменьшению визуальной видимости. Симптомы в виде заедов и

шелушения углах рта, а также энурез не наблюдались ни у одного ребенка ($p < 0,05$).

В группах сравнения характерные для лямблиоза симптомы, встречались значительно чаще, особенно среди детей, получивших Метронидазол (42,5%).

Аналогичная картина наблюдалась в динамике биохимических параметров (табл. 11). Так, в III группе детей к концу лечения значений нормы достигали большинство биохимических показателей, что было достоверно относительно групп сравнения, где промежуточное положение занимали дети, получившие Альбендазол ($p < 0,05$).

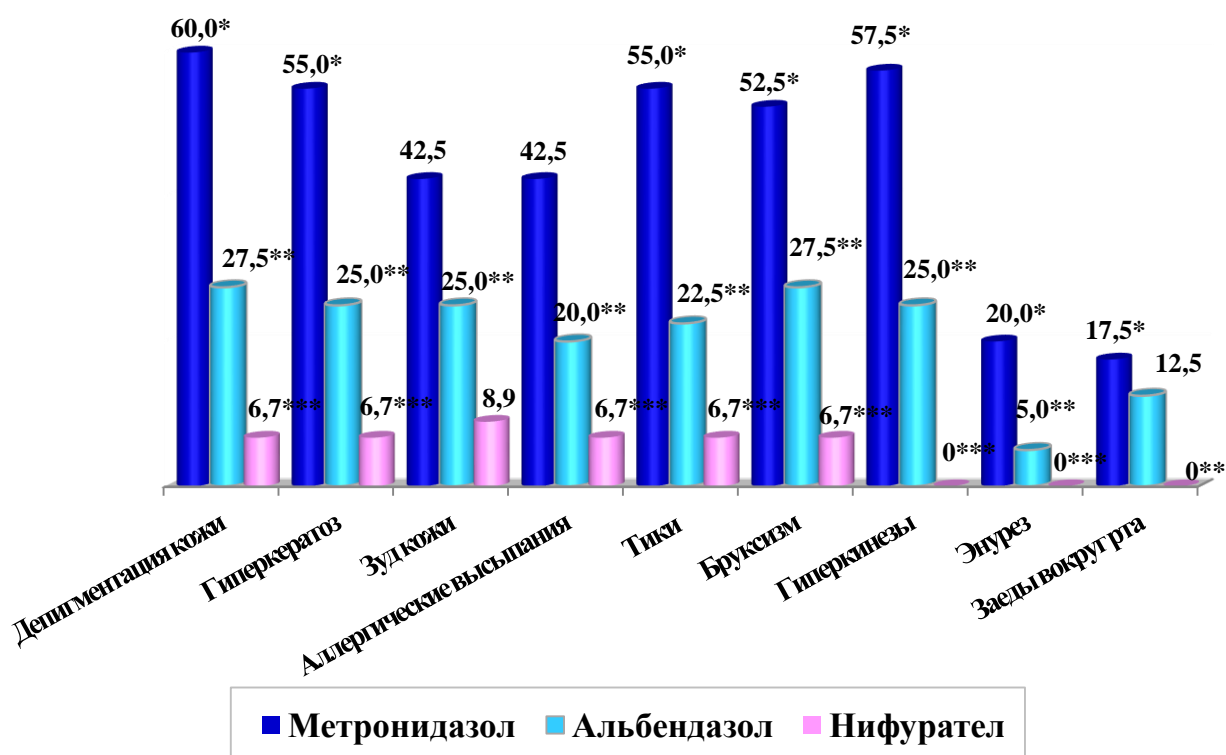


Рис.11. Условно-специфические клинические СИМПТОМЫ, характерные для лямблиозной инвазии у детей, больных ХГВ после лечения (%)

Менее выраженная динамика отмечалась среди детей, получивших Метронидазол ($p < 0,001$). Так, активность АЛАТ в сыворотке крови в среднем 2 раза, а АсАТ в 1,7 раза была выше у больных I группы, чем у детей III группы. Идентичная картина выявлена при анализе выраженности холестатического синдрома. Так, общий билирубин в I группе больных был повышен до $19,1 \pm 2,7$ мкмоль/л, во II – до $17,9 \pm 1,0$ мкмоль/л ($p < 0,001$ в обоих случаях относительно III группы). У больных III группы данный показатель колебался в пределах $15,7 \pm 1,0$ мкмоль/л и не отличался от данных контроля. Такие же изменения можно было увидеть, анализируя содержание щелочной фосфатазы и ГГТП: в I группе больных среднее содержание ЩФ в сыворотке крови колебалось в

пределах $179,8 \pm 14,2$ u/l ($p < 0,01$ в сравнении с III группой). В III группе больных содержание ЩФ было в пределах нормальных величин ($138,4 \pm 9,9$ u/l). Промежуточное положение занимали показатели больных II группы - $174,8 \pm 12,3$ u/l ($p < 0,05$ в сравнении с III группой). Наибольшее повышение уровня ГГТП наблюдалось в I группе (до $25,7 \pm 1,0$ ед/л, $p < 0,01$ относительно III группы).

Таблица 12

**Биохимические параметры у детей, больных ХГВ на фоне
лямблиоза после лечения**

Показатель	Метронидазол n-40 (I)	Альбендазол n-40 (II)	Нифурател n-45 (III)	Контроль
АЛАТ, мкмоль/л	$1,2 \pm 0,26$	$0,99 \pm 0,2^{**}$	$0,59 \pm 0,1^{***}$	$0,68 \pm 0,02$
АсАТ, мкмоль/л	$0,60 \pm 0,1$	$0,48 \pm 0,1^{**}$	$0,36 \pm 0,1^{***}$	$0,38 \pm 0,02$
ОБ, мкмоль/л	$19,1 \pm 2,7$	$17,9 \pm 1,0^{**}$	$15,7 \pm 1,0^{***}$	$14,8 \pm 0,57$
ГГТП, ед/л	$25,7 \pm 1,0$	$24,1 \pm 1,0^{**}$	$21,1 \pm 0,8^{**}$	$33,3 \pm 1,28$
ЩФ, U/L	$179,8 \pm 14,2$	$174,8 \pm 12,3^*$	$138,4 \pm 9,9^{**}$	$177,0 \pm 12,0$
Тимоловая проба, ед.	$7,3 \pm 0,9$	$6,9 \pm 0,6$	$5,1 \pm 0,4$	$3,6 \pm 0,2$
γ -глобулин, %	$25,0 \pm 0,7$	$24,4 \pm 0,7$	$21,9 \pm 0,6$	$15,7 \pm 0,47$
Альбумин, %	$45,5 \pm 2,6$	$46,3 \pm 2,0^{**}$	$51,4 \pm 1,0^{***}$	$54,4 \pm 0,72$
ПТИ %	$70,2 \pm 1,1$	$70,7 \pm 1,1^{**}$	$74,9 \pm 1,5^{***}$	$75,0 \pm 0,66$

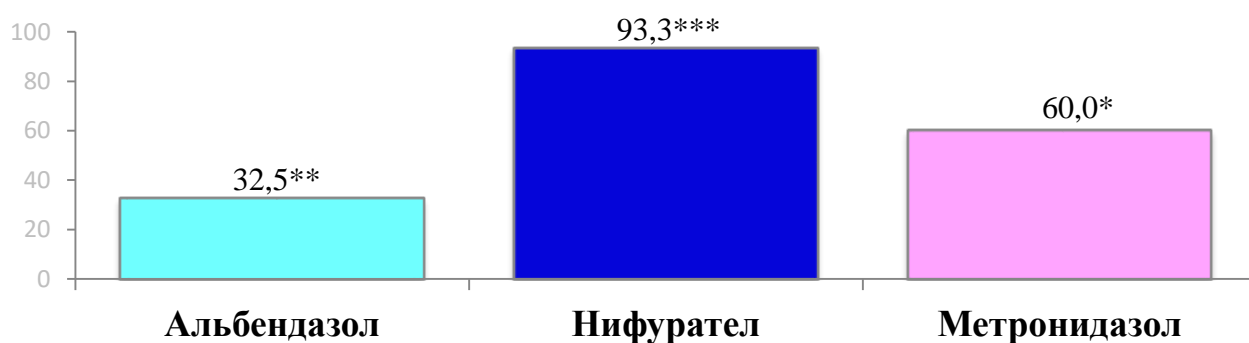
Примечание: * - достоверность различий между исследуемыми показателями; *- между I и II; ** - II и III; *** - I и III группами ($p < 0,05-0,001$).

Показатели мезенхимально-воспалительного синдрома, была наиболее выраженной в I группе больных. Так, показатель тимоловой пробы в среднем составил 7,3 ед. ($p < 0,01$ относительно III группы). Во II и III группах данный показатель в динамике лечения имел тенденцию к снижению и в среднем составил 6,9 ед. и 5,1 ед. ($p < 0,01$ относительно I группы). Достоверные различия в показателях были обнаружены и при анализе выраженности гипер- γ -глобулинемии в сравниваемых группах, который наблюдалось у больных после лечения Метронидазолом и Альбендазолом (до 25,0% и 24,4% соответственно, $p < 0,05-0,001$ относительно III группы), чем у больных, получивших Нифурател (до 21,9%). В тоже время, важно отметить, что применение Метронидазол сопровождалось побочными явлениями в виде гиперферментемии, увеличения размеров печени и т.д., что свидетельствовало о гепатотоксичности препарата. Причем, в большинстве своем это были дети с выраженной активностью ХГВ, что, исключает возможность

рекомендовать его в лечении лямблиоза у данной категории детей. В тоже время, “мягкое” действие Нифуратела на организм детей, больных ХГВ, по-видимому, связано с особенностями его фармакокинетики, где элиминация препарата происходит исключительно через почки и не затрагивает дезинтоксикационные резервы печени вопреки двум первым рассматриваемым препаратам.

Изучение маркерного спектра HBV показало, что в динамике изучаемых вирусных агентов хотя и отслеживалась положительная динамика, но статистически подтверждалась только в выработке антител к HBsAg (на 18,9%) и HBeAg (на 29,7%) у детей, получивших Нифурател, в других группах показатели находились на уровне стартовых значений. Это позволило заключить, что комплексная терапия не оказывала влияния на вирусную элиминацию, но в тоже время обладала некоторым иммуномодулирующим эффектом.

Вместе с тем, изучение спектра лямблиозных маркеров показало высокую эффективность Нифуратела в эрадикации *G.lamblia*. После проведенного лечения из всего спектра только у $6,7 \pm 3,8\%$ ($p < 0,05$ к группам сравнения) больных выявлялся специфический антиген, который в одном случае ($4,4 \pm 1,5\%$) сочетался с цистными формами *G.lamblia* в осадочных компонентах фекалий методом микроскопии. На втором месте в элиминации *G.lamblia* оказался Метронидазол, где картина после лечения свидетельствовала об уменьшении числа больных с позитивным DNA-*G.lamblia* крови до $7,5 \pm 4,2\%$ (против $17,5 \pm 7,1\%$ детей, получивших Альбендазол), фекалий - до $25,0 \pm 6,9\%$ (против $40,0\%$, $p < 0,05$) и антигена в фекалиях до $20,0 \pm 6,4\%$ случаев (против $40,0 \pm 7,8\%$, $p < 0,05$).



Примечание: * - достоверность различий между исследуемыми показателями: *- между I и II; ** - II и III; *** - I и III группами ($p < 0,05-0,001$).

Рис. 12. Сравнительная эффективность препаратов в эрадикации *G.lamblia* у детей, больных ХГВ (%)

Что касается копроскопии, то число больных с позитивным анализом (наличие трофозоитов) после лечения составило $5,0 \pm 3,5\%$ и

10,0±4,8%, получивших Метронидазол и Альбендазол. Полученные результаты позволили констатировать различную эрадикацию *G.lamblia* в зависимости от использованного специфического препарата (рис.12), где первое место занимал препарат Нифурател (93,3%), промежуточное Метронидазол (60%) и последнее – Альбендазол (32,5%).

Таким образом, противолямблиозная терапия для детей, больных ХГВ, с включением антипаразитарного препарата Нифурател, является менее гепатотоксичной и эффективной. При этом клиническая, биохимическая ремиссия и паразитологическая элиминация достигнута в 96,6%, 83,3% и 93,3% случаев соответственно, что более чем в 2,8 и 1,5 раза превышает эффективность лечения Альбендазолом и Метронидазолом. Причем, важно отметить, что использование последнего исключает возможность рекомендовать его в лечении лямблиоза у данной категории детей в виду высокой гепатотоксичности. Препаратом первого выбора в качестве специфического лечения лямблиоза на фоне ХГВ у детей является Нифурател, учитывая его высокую эффективность и безопасность в применении.

6.2. Динамика клинико-лабораторных показателей у детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза после лечения

Биокоррекция ДК проводилась на фоне базисной терапии, согласно результатам «нагрузочного» теста с применением высокочувствительного для организма биопрепаратом (основная группа). Группой сравнения - 30 детей, больных ХГВ с лямблиозом, получавших сухие бактериальные препараты: бифидум- и лактобактерин в общепринятых дозах в течение месяца на фоне базисной терапии. Эрадикация лямблий осуществлялась препаратом Нифурател (Макмирор) в дозировке 15 мг/кг 2 раза в день в течение 10 дней, который обладает более высокой эффективностью и безопасностью в применении у детей, больных ХГВ по сравнению с другими противолямблиозными препаратами. Оценка эффективности применяемой терапии проводилась по клиническим, биохимическим и бактериологическим данным.

Применение высокочувствительного биопрепарата в тесте *in vitro* оказывало существенное влияние на динамику основных клинических симптомов у детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза (табл.12). Так, после проведенного лечения у детей с ХГВ основной группы, по сравнению с детьми получившими только базисную терапию с монокомпонентным биопрепаратом, достоверно реже регистрировались симптомы астенизации в виде утомляемость и слабости, а также головные боли, головокружения, нарушение сна ($p < 0,001-0,05$). Кожные покровы в виде бледности и сухости отмечались у 32,0±5,4% больных основной группы,

что в 2,3 и 2,1 раза реже соответственно по отношению к больным II группы ($73,3 \pm 8,1\%$ и $66,7 \pm 8,6\%$ соответственно), $p < 0,001$.

Положительная динамика отмечалась в проявлениях диспепсического синдрома. Такие симптомы как снижение аппетита и обложенность языка регистрировались в 2,0 и 2,3 раза реже соответственно у детей из основной группы ($p < 0,05$ и $p < 0,001$ относительно контроля). На диспепсический синдром больше жаловались дети, входящие в контрольную группу.

Таблица 12

Изменения клинических синдромов у детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза после лечения (%).

Клинические симптомы	до лечения n=105	После лечения		P
		Основная группа n=75	Группа сравнения n=30	
<i>Астеновегетативный синдром</i>				
Утомляемость, слабость	100,0	44,0±5,8	86,7±6,2	<0,001
Нарушение сна	47,6±4,9	17,3±4,4	33,3±8,6	<0,05
Головная боль	91,4±2,7	32,0±5,4	80,0±7,3	<0,001
Головокружения	33,3±4,6	12,0±3,8	30,0±8,4	<0,05
Бледность кожи	91,4±2,7	32,0±5,4	73,3±8,1	<0,001
Сухость кожи	100,0	32,0±5,4	66,7±8,6	<0,001
<i>Диспепсический синдром</i>				
Снижение аппетита	100,0	32,0±5,4	63,3±8,8	<0,05
Обложенность языка	100,0	32,0±5,4	73,3±8,1	<0,001
Тошнота	33,3±4,6	12,0±3,8	30,0±8,4	<0,05
Рвота	16,2±3,6	-	13,3±6,2	<0,05
Боли в животе	83,8±3,6	25,3±5,0	60,0±8,9	<0,001
Метеоризм	80,0±3,9	21,3±4,8	60,0±8,9	<0,001
Урчание в животе	67,6±4,6	16,0±3,8	46,7±9,1	<0,001
Расстройство стула	100,0	25,3±5,0	73,3±8,1	<0,001
<i>Холестатический синдром</i>				
Субиктеричность: кожи	25,7±4,3	12,0±3,8	20,0±7,3	>0,05
склер	33,3±4,6	21,3±4,8	30,0±8,4	>0,05
Зуд кожи	36,2±4,7	12,0±3,8	33,3±8,6	<0,05
<i>Геморрагический синдром</i>				
Кровоточивость дёсен	44,0±7,1	22,7±4,9	33,3±8,6	>0,05
Носовые кровотечения	36,2±4,7	12,0±3,8	33,3±8,6	<0,05
Экхимозы	31,4±4,5	20,0±4,6	23,3±7,7	>0,05
<i>Внепеченочные признаки</i>				
Пальмарная эритема	100,0	64,0±5,6	73,3±8,1	>0,05
Капиллярная сеть	83,8±3,6	48,0±5,8	73,3±8,1	<0,05
Сосудистые звездочки	74,3±4,3	44,0±5,8	66,7±8,6	<0,05

Венозные коллатерали	36,2±4,7	16,0±3,8	23,3±7,7	>0,05
<i>Гепатолиенальный синдром</i>				
Гепатомегалия:				
до 3-х см	25,7±4,3	20,0±4,6	16,7±6,8	>0,05
свыше 3 см	74,3±4,3	32,0±5,4	63,3±8,8	<0,05
Спленомегалия	63,8±4,7	28,0±5,2	53,3±9,1	<0,05

P- достоверность показателей между группами на фоне терапии

Такой симптом, как тошнота наблюдалась у 9 больных основной группы (12,0±3,8%), который встречалась в 2,5 раза реже относительно группы контроля (30,0±8,4%), $p<0,05$.

Проявление рвоты исчезали у больных, получавших биопрепарат Бифилак-иммуно, тогда как этот показатель у больных контрольной группы регистрировалась в 13,3±6,2% больных, $p<0,05$. Такие проявления диспептического синдрома как, боли в животе и метеоризм снизились в 2,3 и 2,6 раза соответственно, урчание в животе более 2,7 раза и расстройство стула в виде склонности к поносам и запорам встречалась в 2,8 раза реже ($p<0,001$).

Холестатический синдром больше был характерен для детей из группы контроля, при этом субиктеричность кожных покровов после лечения встречалась в 20,0±7,3% случаев, у основной группы этот показатель снизился до 12,0±3,8% ($p>0,05$). Достоверных различий в субиктеричности склер в обеих группах не выявлено. Жалобы на зуд кожи достоверно реже предъявляли больные основной группы в 12,0±3,8% детей, тогда как, в контрольной группе этот показатель регистрировался в 33,3±8,6% случаев ($p<0,05$).

Геморрагический синдром в виде носовых кровотечений после лечения достоверно реже - в 2,5 раза встречался у детей из основной группы ($p<0,05$). Достоверных различий в кровоточивости десен и экхимозов в обеих исследуемых группах не выявлены, но отмечалась тенденция к снижению в основной группе в 1,4 и 1,2 раза.

Выраженность внепеченочных признаков ХГВ, в виде капиллярной сети и сосудистых звёздочек у детей, больных основной группы, снизилась в 1,5 раза ($p<0,01$ относительно группы контроля). Достоверных различий между группами больных симптомы как, пальмарная эритема и венозные коллатерали на животе нами не выявлены, $p>0,05$.

Необходимо отметить, что после проведённой терапии у детей, больных основной группы также выявлены изменения со стороны размеров печени и селезёнки. Увеличение размеров печени свыше 3-х см достоверно в 2,0 раза реже выявлена у больных основной группы, чем группы контроля ($p<0,05$). В основной группе уменьшение размеров

селезёнки регистрировалось в 1,9 раза чаще, относительно группы контроля ($p < 0,01$).

Таким образом, после применения индивидуально выбранной в тесте высокочувствительного биопрепарата на фоне базисной терапии нами выявлены значительные улучшения всех клинических синдромов ХГВ у детей по сравнению с контрольной группы.

При сравнительном анализе у обследованных детей на фоне использованной терапии наблюдались изменения ряда биохимических показателей (табл. 13).

Таблица 13

Изменения биохимических показателей у детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза после лечения (%).

Показатель	Пр. здоровые	До лечения n=105	После лечения		P
			Основная группа n=75	Контрольная группа n=30	
АлАт, ммоль/л	0,49±0,03	2,30±0,20*	0,89±0,14*	2,06±0,14*	< 0,01
АсАТ, ммоль/л	0,34±0,02	1,42±0,11*	0,40±0,08	1,30±0,12*	< 0,01
Об. билирубин, мкмоль/л	14,85±0,57	26,9±2,9*	15,4±2,25	22,8±5,7	< 0,05
Общий белок, г/л	71,32±0,86	55,3±2,78*	69,0±0,80	64,2±0,66*	> 0,05
Альбумины, %	54,5±0,72	46,0±3,48*	49,3±0,64*	39,8±0,98*	< 0,01
γ-глобулин, %	15,7±0,47	24,2±2,32*	18,2±0,66*	28,3±1,44*	< 0,001
Тимоловая проба, Ед/л	4,5 ± 0,28	8,8±0,41*	5,96±0,42	11,9±1,03*	< 0,001
ПТИ %	75,0±0,66	66,0±1,28*	74,2±0,78	66,8±1,73*	< 0,05
Фибриноген, г/л	3,01±0,09	2,42±0,07*	2,73±0,07*	2,25±0,09*	< 0,05
СМП, ммоль/л	0,136±0,04	0,280±0,01*	0,230±0,01*	0,270±0,01*	< 0,01

Примечание: * - достоверность различий к показателям практически здоровых детей; P- достоверность показателей между группами на фоне терапии.

Рассматривая параметры биохимического гомеостаза необходимо отметить, что все исследуемые показатели у детей, больных ХГВ сопутствующим лямблиозом с нарушением микробиоценоза кишечника после проведенной терапии у больных основной группы значительно приблизились к показателям здоровых детей ($p < 0,02-0,001$). Дополнительное включение в терапию поликомпонентного пробиотика оказывает положительное влияние на динамику показателей синдрома цитолиза. Так, средний показатель АлАТ снизился в 2,5 раза ($p < 0,001$,

относительно показателя до лечения), достигнув нормализации у 56,6% детей. Такие же изменения происходили и с АсАТ, средний уровень которой до лечения составлял $1,42 \pm 0,11$ ммоль/л, после лечения – $0,40 \pm 0,08$ ммоль/л ($p < 0,001$). После курса базисной терапии уровень АлАТ снизился до $2,06 \pm 0,14$ ммоль/л ($p < 0,05$), превышая однако, показатели нормы в 5,2 раза. Под действием индивидуального биопрепарата изменялись показатели холестатического синдрома. При этом, достоверное снижение отмечалось в показателях общего билирубина, уровень которых после лечения соответствовал $15,4 \pm 2,25$ мкмоль/л ($p < 0,05$). У больных контрольной группы средний уровень общего и прямого билирубина оставался повышенным и составил соответственно $23,0 \pm 5,7$ мкмоль/л и $8,73 \pm 2,3$ мкмоль/л ($p > 0,05$).

О повышении синтетической функции печени (гепатопривного синдрома) у больных основной группы свидетельствовало достоверное (от $p < 0,01$ до $p < 0,001$) повышение средних значений альбумина (до $49,3 \pm 0,64$ %), протромбина (до $74,2 \pm 0,78$ %) и фибриногена (до $2,73 \pm 0,07$ г/л). Уровень общего белка в динамике принимал тенденцию к повышению ($p > 0,05$). Влияния базисной терапии с монокомпонентным биопрепаратом на синтетическую функцию печени мы не отметили. Так, содержание общего белка, альбумина, протромбина и фибриногена находилось в пределах стартовых значений. Также не отмечено существенных изменений в параметрах мезенхимально-воспалительного и систем эндогенной детоксикации ($p > 0,05$). У больных основной группы в показателях, характеризующих мезенхимально-воспалительный синдром, также отмечалось отчетливое нормализующее действие применяемой поликомпонентного биопрепарата, что выражалось в снижении уровня гамма-глобулина (до $18,2 \pm 0,66$ %) и тимоловой пробы (до $5,9 \pm 0,42$), $p < 0,001$.

Активация систем эндогенной детоксикации подтверждалась существенным снижением уровня средних молекул до $0,230 \pm 0,01$ ммоль/л у больных основной группы ($p < 0,01$ относительно показателем до лечения и группы контроля).

Таким образом, у детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза с нарушением микробиотопа кишечника применение индивидуального поликомпонентного биопрепарата дополнительно с базисной терапией положительно влияло на ряды биохимических показателей ХГВ.

При сравнительном анализе у обследованных детей на фоне использованной терапии наблюдались и изменения ряда содержания АСЛ к различным антигенам (табл. 14).

Содержание АСЛ к HBsAg у обследованных детей после проведенной терапии практически не изменилось и недостоверно отличалось от показателя до лечения ($p > 0,05$). По-видимому, коррекция

дисбактериоза кишечника недостаточно влияет на содержание АСЛ к HBsAg. У детей после терапии у обеих групп больных заметно снизились содержания АСЛ к G.lamblia и достоверно отличались от показателя до лечения, но между группами больных эти изменения оказались схожими ($p>0,05$). Возможно, это связано с действием противоямблиозной терапии с препаратом Нифурател, которые получали обе групп больных.

Таблица 14

Содержание АСЛ к HBsAg, ткани кишечника и G.lamblia у детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза после проведенной терапии (%)

Показатель	Здоровые	До лечения n=60	После лечения		P
			Основная группа n=35	Контрольная группа n=25	
АСЛ к HBsAg	1,1±,002	17,9±1,0*	12,0±0,5*	14,8±0,5*	>0,05
АСЛ к G.lamblia	1,0±0,01	20,4±0,9*	10,1±0,9*	12,04±0,2*	>0,05

Примечание: * - достоверность различий к показателям здоровых детей; P- достоверность показателей между группами на фоне терапии

При сравнительном анализе количественных и качественных изменений состава микрофлоры кишечника у обследованных детей независимо от активности заболевания, показало, что после комплексного лечения количество бифидо- и лактобактерий в пределах нормы отмечалось у 34,7±5,5% и 30,7±5,4% (против 13,3±6,2%, $p<0,01$) (табл.15). Количество значительных снижений бифидо- и лактобактерий ($<10^5$ КОЕ/г) у больных основной группы выявлены в 3,7 и 3,1 раза реже соответственно ($p<0,001$ к контролю). Обнаружение кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью регистрировалось достоверно больше у больных основной группы ($p<0,01$ в сравнении с контролем). Выявлялись и гемолитический E.coli в 2,9 раза реже у детей основной группы ($p>0,05$ относительно контроля). Количество нормального содержания энтерококков в пределах 10^7 - 10^8 КОЕ/г у больных основной группы регистрировалось почти у половины больных (50,7±5,8% против 16,7±6,8%, $p<0,001$). Уменьшение количества энтерококков до 10^7 КОЕ/г отметилась после терапии с пробиотиком регистрировалось в 49,3±5,7% случаев, тогда как у больных контрольной группы эти результаты выявлены почти в 1,4 раза чаще ($p<0,02$). Увеличение количества энтерококков выше 10^8 КОЕ/г у больных основной группы после лечения не обнаружены, тогда как в группе контроля эти цифры достигались до 13,3±6,2% случаев ($p<0,05$). По-видимому, штаммы индивидуально выбранных биопрепаратов в условиях нарушенной секреторной,

моторной и барьерной функций кишечника у детей, больных ХГВ с лямблиозом, способствуют адгезированию к кишечному эпителию. Они присоединяются к эпителию посредством гликоконъюгированных рецепторов, обеспечивая тем самым колонизационную резистентность и препятствуя адгезии и инвазии патогенов.

Таблица 15

Динамика изменений представителей кишечной микрофлоры у детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза (%).

Показатель Ig (КОЕ/г) микрофлоры кишечника	до лечения n=105	после лечения		P
		Основная группа n=75	Группа сравнения n=30	
Бифидобактерии:				
- в пределах нормы (10^9 - 10^{10})	4,7±2,1	34,7±5,5	13,3±6,2	<0,001
- умеренное снижение (10^6 - 10^5)	20,9±4,0	49,3±5,7	23,3±7,7	<0,05
- значительное снижение (< 10^5)	74,4±4,3	16,0±4,3	63,4±8,8	<0,001
Лактобактерии:				
- в пределах нормы (10^7 - 10^8)	4,7±2,1	30,7±5,4	13,3±6,2	<0,01
- умеренное снижение (10^6 - 10^5)	29,5±4,5	50,7±5,8	33,3±8,6	>0,05
- значительное снижение (< 10^5)	65,8±4,6	18,6±4,5	53,4±9,1	<0,001
E.coli типичные:				
- в пределах нормы (10^7 - 10^8)	5,7±2,3	34,7±5,5	16,7±6,8	<0,01
- уменьшение количества (< 10^7)	74,3±4,3	49,3±5,7	70,0±8,4	<0,02
- увеличение количества (> 10^8)	20,0±3,9	16,0±4,3	13,3±6,2	>0,05
E.coli лактозонегативные	30,5±4,5	18,6±4,5	26,7±8,0	>0,05
E.coli гемолитические	20,0±3,9	5,3±2,6	16,7±6,8	>0,05
Энтерококки:				
- в пределах нормы (10^7 - 10^8)	6,7±2,4	50,7±5,8	16,7±6,8	<0,001
- уменьшение количества (< 10^7)	74,3±4,3	49,3±5,7	70,0±8,4	<0,02
- увеличение количества (> 10^8)	19,0±3,8	-	13,3±6,2	<0,05
Золотистый стафилококк	29,5±4,5	9,3±3,4	20,0±7,3	<0,05
Эпидермальный стафилококк	29,5±4,5	5,3±2,6	20,0±7,3	<0,05
Протей	14,3±3,4	-	10,0±5,5	<0,02
Клебсиелла	14,3±3,4	9,3±3,4	10,0±5,5	>0,05
Грибы рода Candida	55,2±4,9	18,6±4,5	36,7±8,8	<0,02
2-х компонентные ассоциации УПМ	20,0±3,9	9,3±3,4	16,7±6,8	>0,05
3-х компонентные ассоциации УПМ	10,5±3,0	-	10,0±5,5	<0,02
4-х компонентные ассоциации УПМ	5,7±2,3	-	3,3±3,3	>0,05

Примечание: P – статистически достоверные различия показателей на фоне терапии.

Все эти механизмы в конечном итоге способствуют повышению резистентности эпителия, усиливая его барьерные функции и защиту.

Из представителей УПМ – *St.aureus* et *St.epidermidis* выявлены в 2,3 и 3,5 раза реже соответственно у детей основной группы после лечения ($9,3\pm 3,4\%$ и $5,3\pm 2,6\%$ против $20,0\pm 7,3\%$ случаев соответственно, $p<0,05$).

Обнаружить неферментирующую бактерия рода *Proteus* после проведенной терапии у больных основной группы не удалось, тогда как у детей группы контроля эти показатели практически не изменились ($p<0,05$).

Дрожжеподобные грибы рода *Candida* также уменьшились в 2,1 раза и выявление ассоциации УПМ заметно снизилось, а также исчезли трех- и четырехкомпонентные ассоциации у детей, основной группы ($p<0,05-0,001$).

Парные сочетания УПМ встречались почти в 2 раза реже у детей, получавших поликомпонентные биопрепараты, в которых оказались сочетания *Candida+St.aureus*, $p>0,05$.

Таким образом, коррекция ДК у детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза привело к улучшению микроэкологического статуса кишечника, при котором заметно повышались представители облигатной микрофлоры и снижались УПМ, а также их ассоциации.

Использование «нагрузочного» теста *in vitro* на ранних сроках госпитализации и проведение своевременной коррекции нарушенного микробиоценоза кишечника, позволило сократить сроки госпитализации (на $5,6\pm 0,2$ койко-дней), избежать возможных побочных осложнений и нежелательных затрат при использовании неэффективных средств и в итоге повысить эффективность лечения детей, больных ХГВ с лямблиозом на 40,1%.

При этом, развитие ремиссии отмечалось: по клиническим - 76,5% (против 23,8% детей), биохимическим - 64,4% (против 28,2% детей) и микробиологическим показателям у 62,0% больных (против 25,2% детей из группы сравнения, $p<0,05$).

Коррекция ДК у детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза привела к улучшению микроэкологического статуса кишечника больных, которые заметно повышались представители облигатной микрофлоры и снижались условно-патогенные микроорганизмы, а также их ассоциации.

В связи с этим, применение биопрепарата выбранной с учетом индивидуальной чувствительности больного дает возможность улучшить состояния клинико-лабораторных показателей и создаст благоприятному течению основного заболевания.

ГЛАВА VII. Катамнестические наблюдения за детьми, больными ХГВ И лямблиозом, ПОЛУЧАВЩИХ КОМПЛЕКСНУЮ ТЕРАПИЮ

Для оценки продолжительности применяемой терапии, клинико-лабораторные и микробиологические результаты анализировались и в периоде катамнестических наблюдений: через месяц (35 детей – основная группа, 25 - контрольная), через 3 месяца (26 детей – основная группа, 21 - контрольная) и 6 месяцев (19 детей – основная группа, 15 - контрольная) после окончания лечения.

Дети, больные основной группы на фоне базисной терапии ХГВ получили биопрепараты, согласно результатам «нагрузочного» теста с учетом индивидуальной чувствительности организма.

Дети из группы сравнения (контрольная группа) получили сухие бактериальные препараты: бифидум- и лактобактерин в общепринятых дозах на фоне базисной терапии.

Эффективность противолямблиозной терапии в динамике наблюдения служили результаты диагностических тестов выявления лямблии: определения DNA *G.lamblia* и специфического антигена в фекалиях.

При изучении спектра лямблиозных маркеров показало высокую эффективность комплексной терапии с биокоррекцией кишечного дисбактериоза с учетом чувствительности организма детей.

Через 3 месяца после лечения, из всего спектра только у 6,6% больных выявлялся специфический антиген *G.lamblia* в фекалиях методом ИФА. Анализ ПЦР на DNA *G.lamblia* не выявил ни одного положительного результата.

Через 6 месяцев после проведенного комплексного лечения картина свидетельствовала об увеличении числа больных с позитивным антигеном в фекалиях до 10,3%, DNA-*G.lamblia* в фекалиях - до 13,3%.

Данное обстоятельство, по-видимому, можно объяснить, что все эти дети были в семьях, которые не проводилась полная санация семейных очагов против *G.lamblia*, которые могли бы быть источником повторного заражения.

Анализ клинических проявлений в течение первого месяца не выявил достоверной разницы с данными, полученными по окончании лечения в исследуемых группах. Различия в клинических показателях в зависимости от полученного лечения начинали проявляться к 3 месяцу после проведенной терапии (табл. 16).

У детей, больных основной группы, обострение болезни отмечалось в 23,1±8,3% случаев против 61,1±8,4% в группе контроля. В частности у больных группы контроля нарастали симптомы интоксикации в виде

повышенной утомляемости и слабости ($71,4 \pm 8,4\%$), нарушение сна ($42,8 \pm 10,8\%$) и у $80,9 \pm 8,6\%$ детей регистрировались жалобы на головные боли ($p < 0,05 - 0,001$ относительно больных основной группы).

Такие симптомы, как в виде сухости и бледности кожных покровов выявлялись с одинаковой частотой у больных группы контроля - по $71,4 \pm 8,4\%$ ($p < 0,01$).

Перечисленные симптомы после терапии у больных основной группы регистрировались значительно реже. У большинства ($66,7 \pm 10,3\%$) детей контрольной группы отмечены жалобы на снижение аппетита, тогда как в основной группе эти явления обнаружены более, чем в 1,7 раза реже ($p < 0,05$).

Обложенность языка выявлены у детей, больных основной группы в 1,5 раза реже - $53,8 \pm 9,8\%$ случаев, против $80,9 \pm 8,6\%$ к контролю, $p < 0,01$. Такие симптомы, как тошнота и рвота не обнаружены ни у одного больного основной группы, тогда как у больных, контрольной группы выявлены в $23,8 \pm 9,3\%$ и $14,3 \pm 7,6\%$ случаев соответственно, ($p < 0,01$ и $p > 0,05$ соответственно).

Другие симптомы, как боли в животе, метеоризм и урчание в основной группе больных определены значительно реже соответственно в 5,4; 4,7 и 4,7 раза ($p < 0,001$). Также, расстройство стула выявлен в 5,0 раза реже относительно контроля ($15,3 \pm 7,1\%$ против $76,2 \pm 9,3\%$, $p < 0,01$).

Таблица 16

Динамика клинических проявлений через 3 и 6 месяцев после окончания терапии различными методами

Клинические признаки	Через 3 месяца				P ₁	Через 6 мес.				P ₂
	Основная группа (n=26)		Контрольная группа (n=21)			Основная группа (n=19)		Контрольная группа (n=15)		
	абс.	%±m	абс.	%±m		абс.	%±m	абс.	%±m	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
<i>Астеновегетативный синдром</i>										
Утомляемость, слабость	6	23,1±8,3	15	71,4±8,4	<0,001	11	57,9±11,3	14	93,3±6,4	<0,01
Нарушение сна	4	15,3±7,1	9	42,8±10,8	<0,05	7	36,8±11,1	11	73,3±11,4	<0,05
Головная боль	10	38,5±9,5	17	80,9±8,6	<0,001	8	42,1±9,7	14	93,3±6,4	<0,001
Головокружения	5	19,2±7,7	6	28,6±9,9	>0,05	6	31,6±10,7	5	33,3±12,2	>0,05
Бледность кожи	9	34,6±9,3	15	71,4±8,4	<0,01	9	47,4±11,4	13	86,7±8,8	<0,01
Сухость кожи	8	30,8±9,0	15	71,4±8,4	<0,01	9	47,4±11,4	14	93,3±6,4	<0,01
<i>Диспепсический синдром</i>										
Снижение аппетита	10	38,5±9,5	14	66,7±10,3	<0,05	19	100,0	15	100,0	>0,05
Обложенность языка	14	53,8±9,8	17	80,9±8,6	<0,01	14	73,7±10,1	15	100,0	<0,01
Тошнота	-	-	5	23,8±9,3	<0,01	4	21,0±9,3	6	40,0±12,6	>0,05
Рвота	-	-	3	14,3±7,6	>0,05	-	-	3	20,0±10,3	>0,05
Боли в животе	3	11,5±6,3	13	61,9±10,6	<0,001	12	63,2±11,1	12	80,0±10,3	<0,05
Метеоризм	4	15,3±7,1	15	71,4±8,4	<0,001	10	52,6±11,4	12	80,0±10,3	<0,01
Урчание в животе	4	15,3±7,1	15	71,4±8,4	<0,001	10	52,6±11,4	15	100,0	<0,05
Расстройство стула	4	15,3±7,1	16	76,2±9,3	<0,001	11	57,9±11,3	14	93,3±6,4	<0,01
<i>Холестатический синдром</i>										
Субиктеричность: кожи	-	-	4	19,0±8,6	<0,05	3	15,8±8,4	5	33,3±12,2	<0,05

склер	3	11,5±6,3	5	23,8±9,3	>0,05	5	26,3±10,1	6	40,0±12,6	>0,05
-------	---	----------	---	----------	-------	---	-----------	---	-----------	-------

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
<i>Геморрагический синдром</i>										
Кровоточивость дёсен	6	23,1±8,3	7	33,3±10,3	>0,05	5	26,3±10,1	6	40,0±12,6	>0,05
Носовые кровотечения	4	15,3±7,1	6	28,6±9,9	>0,05	4	21,0±9,3	6	40,0±12,6	>0,05
<i>Внепеченочные признаки</i>										
Пальмарная эритема	14	53,8±9,8	15	71,4±8,4	>0,05	12	63,2±11,1	15	100,0	<0,001
Капиллярная сеть	9	34,6±9,3	13	61,9±10,6	<0,05	14	73,7±10,1	12	80,0±10,3	>0,05
Сосудистые звездочки	10	38,5±9,5	15	71,4±8,4	<0,05	11	57,9±11,3	13	86,7±8,8	<0,01
Венозные коллатерали	3	11,5±6,3	6	28,6±9,9	>0,05	8	42,1±9,7	11	73,3±11,4	>0,05
<i>Гепатолиенальный синдром</i>										
Гепатомегалия: до 3-х см	7	26,9±8,6	7	33,3±10,3	>0,05	6	31,6±10,7	4	26,7±11,4	>0,05
свыше 3 см	3	11,5±6,3	6	28,6±9,9	>0,05	11	57,9±11,3	11	73,3±11,4	>0,05
Спленомегалия	8	30,8±9,0	9	42,8±10,8	>0,05	8	42,1±9,7	9	60,0±12,6	>0,05

Примечание: P₁ - достоверность различий показателей между исследуемыми группами через 3 месяца; P₂ - достоверность различий показателей между исследуемыми группами через 6 месяца.

Признаки холестатического синдрома в виде субиктеричности кожи у больных основной группы через 3 месяца после лечения не выявлены ни у одного больного, тогда как у больных группы контроля обнаружены у 4 ($19,0 \pm 8,6\%$) больных, $p < 0,05$. Субиктеричность склер чаще регистрировалась у больных получавших базисную терапию с применением монокомпонентного биопрепарата, но достоверных различий между группами больных нами не выявлены ($p > 0,05$).

Симптомы геморрагического синдрома – кровоточивость дёсен (в 1,4 раза), носовые кровотечения (в 1,9 раза) через 3 месяца после лечения выявлялись реже у детей основной группы, но статистически значимых различий не установлены ($p > 0,05$). Оценка внепеченочных признаков показала, что частота выявления «пальмарных эритем» и венозных коллатералей между исследуемыми группами больных после проведенной терапии не выявили статистически значимых различий, но обнаружение таких признаков, как капиллярная сеть и сосудистых звёздочек у больных получавших биопрепарат выбранной в тесте *in vitro*, уменьшились в 1,8 раза ($p < 0,05$). К данному сроку наблюдения средние размеры печени и селезенки сохраняли свои позиции у больных основной группы. Так, через 3 месяцев после лечения в частоте выявления гепатоспленомегалии между группами больных статистически значимых различий не отмечалось ($p > 0,05$).

Сравнительный анализ терапии через 6 месяцев после лечения, выявил нарастание всех клинических симптомов в обеих исследуемых группах у обследованных детей. Так, в $57,9 \pm 11,3\%$ детей основной группы предъявляли жалобы на повышенную утомляемость и слабость, $36,8 \pm 11,1\%$ больных на нарушение сна и $42,1 \pm 9,7\%$ случаев на головную боль, что достоверно реже относительно больных, группы контроля, где эти симптомы встречались у большинства детей ($p < 0,05-0,001$). У $47,4 \pm 11,4\%$ больных основной группы выявлена бледность и сухость кожных покровов ($p < 0,01$).

Признаки диспептического синдрома к этому периоду наблюдения также нарастали. У детей, больных ХГВ основной группы обложенность языка в 1,4 раза, боли в животе - 1,3 раза, урчание - 1,9 раза, метеоризм – 1,5 раза и расстройства стула в 1,6 раза реже выявлены по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05; 0,01$). По частоте встречаемости других симптомов между обеими группами больных достоверных различий не выявлены.

Холестатический синдром в виде субиктеричности кожи и склер отмечался у $15,8 \pm 8,4\%$ и $26,3 \pm 10,1\%$ детей соответственно, получавших курс терапии с применением поликомпонентным пробиотиком. В группе контроле эти симптомы выявлялись в 2,1 и 1,5 раза чаще ($33,3 \pm 12,2\%$ и

40,0±12,6% соответственно). При этом достоверные различия получены в показателе – субмикричность кожи ($p < 0,05$).

Геморрагический синдром в виде кровоточивости дёсен и носовых кровотечений регистрировался в 1,5 и 1,9 раза чаще у больных группы контроля (40,0±12,6% против 26,3±10,1% и 21,0±9,3% соответственно), $p > 0,05$.

Внепеченочные признаки, такие как «пальмарная эритема» в 1,6 раза, капиллярная сеть - 1,1 раза, сосудистые звездочки - 1,5 раза, венозные коллатерали - 1,7 раза реже отмечались у больных основной группы, по сравнению с группой контроля.

Через 6 месяцев число больных с гепатомегалией свыше 3-х см увеличилось в основной группе, что составило 57,9±11,3% случаев. Что касается детей, группы контроля, то в течение всего периода наблюдения сохранялись большие размеры печени, которые принимали тенденцию ещё к нарастанию.

К концу наблюдения в данной группе у всех детей отмечалась гепатомегалия. Число больных со спленомегалией также увеличилось в обеих исследуемых группах, что соответствовало 42,1±9,7 % и 60,0±12,6% детей ($p > 0,05$).

Дальнейшее наблюдение выявило максимальный эффект терапии основной группы (табл. 17) через 3 месяца, где исследуемые биохимические параметры статистически значимо отличались от аналогичных показателей

Таблица 17

Динамика изменений биохимических показателей через 3 и 6 месяцев после окончания различными методами терапии

Показатели	Практически здоровые	До лечения	Через 3 месяца		P ₁	Через 6 месяца		P ₂
			Основная группа (n=26)	Контрольная группа (n=21)		Основная группа (n=19)	Контрольная группа (n=15)	
			%±m	%±m		%±m	%±m	
АлАт, ммоль/л	0,49±0,03	2,55±0,15	0,50±0,02 ^a	1,99±0,20*	<0,001	0,90±0,09*	2,37±0,19*	>0,05
АсАТ, ммоль/л	0,34±0,02	1,99±0,12	0,46±0,02 ^a	1,07±0,11*	<0,001	0,57±0,05*	1,53±0,11*	>0,05
Общий билирубин, мкмоль/л	14,85±0,57	29,0±1,12	14,5±0,92 ^a	19,6±1,92*	<0,05	19,9±0,68*	26,0±2,5*	>0,05
Альбумины, %	54,5±0,72	40,8±0,64	52,9±0,60	39,7±1,65*	<0,01	43,8±0,95*	37,6±1,50*	>0,05
Гамма-глобулин, %	15,7±0,47	28,8±0,62	17,6±0,54	29,3±1,12*	<0,001	24,8±1,35*	31,5±1,72*	>0,05
Тимоловая проба, Ед/л	4,5 ± 0,28	10,1±0,62	4,8±0,31 ^a	9,1±0,89*	<0,001	7,66±0,31*	12,1±0,98*	>0,05
Протромбиновый индекс, %	75,0±0,66	62,2±0,49	75,2±0,45	66,6±1,19*	<0,02	70,0±0,67*	64,4±0,83*	<0,05
Фибриноген, г/л	3,01±0,09	2,27±0,07	2,93±0,04	2,33±0,13*	<0,05	2,41±0,09*	2,01±0,04*	>0,05
СМП, ммоль/л	0,136±0,04	1,82±0,10	-	-	-	-	-	-

Примечание: * - достоверность различий к показателям здоровых детей, p<0,05;

^a - достоверность различий к показателям до лечения, p<0,05;

P₁ - достоверность различий показателей между исследуемыми группами через 3 месяца;

P₂ - достоверность различий показателей между исследуемыми группами через 6 месяца.

до лечения (соответствует достоверности от $p < 0,05$ до $p < 0,001$). Нормальные значения выявлены в показателях: АлАТ и АсАТ (соответственно $0,50 \pm 0,02$ и $0,46 \pm 0,02$ ммоль/л), общего билирубина ($14,5 \pm 0,92$ мкмоль/л), альбумина ($52,9 \pm 0,60\%$), тимоловой пробы ($4,8 \pm 0,31$ Ед/л), фибриногена ($2,93 \pm 0,04$ г/л), что достоверно отличались от этих показателей группы контроля, ($p < 0,05-0,001$).

Однако, к 6 месяцу наблюдения отмечалось нарастание биохимических показателей у больных основной группы. Так нами не выявлены статистически достоверные различия между показателями группы контроля и основной группы в параметрах синдрома цитолиза, общего билирубина и синтетической функции печени, ($p > 0,05$). Показатели тимоловой пробы ($7,6 \pm 0,31$ Ед/л) и фибриногена ($2,41 \pm 0,09$) у больных основной группы, достоверно отличались от показателя практически здоровых детей и недостоверно различались от контрольной группы.

У больных детей группы контроля через 3 и 6 месяцев наблюдения сохранялись значения, приближенные к аналогичным показателям до лечения. Исключение составили АлАТ и АсАТ, уровень которых снизился течение 3 месяцев соответственно до $1,99 \pm 0,20$ и до $1,07 \pm 0,11$ ммоль/л ($p < 0,05$ относительно показателя до лечения). Однако по истечении 6 месяцев уровень активности печеночных ферментов достиг показателей до лечения. Несмотря на то, что в отношении других биохимических параметров статистической разницы не выявлены ($p > 0,05$), но в динамике наблюдения прослеживаются некоторые особенности изменений. Так, показатели общего билирубина к 3 месяцу наблюдения несколько снижались соответственно до $19,6 \pm 1,92$ мкмоль/л, но уже к концу наблюдения средний уровень превышал показатели до лечения. Из показателей гепатопривного синдрома - альбумины практически оставались без изменений, а средние значения протромбина и фибриногена снижались в течение всего срока наблюдения и к концу наблюдения находились на уровне соответственно $66,6 \pm 1,19\%$ и $2,33 \pm 0,13$ г/л ($p < 0,05$ относительно показателя до лечения). В течение 3 и 6 месяцев на высоких цифрах оставались показатели мезенхимально-воспалительного синдрома: гамма-глобулина (соответственно $29,3 \pm 1,12$ и $31,5 \pm 1,72\%$) и тимоловой пробы (соответственно $9,1 \pm 0,89$ и $12,1 \pm 0,98$ Ед/л).

Анализ изменения состояния микробиоценоза кишечника в динамике наблюдения показало, что у детей, больных ХГВ получавших биопрепарат с учетом чувствительности организма способствовало к более быстрому улучшению по сравнению к показателям больных группы контроля. Так, *через 3 месяца* после проведенной терапии (табл. 18), в группе больных получавших индивидуально выбранного

биопрепарата частота выявления представителей облигатной микрофлоры кишечника – нормальное содержание бифидо- и лактобактерии (10^9 - 10^{10} КОЕ/г) выявлены у $38,5 \pm 9,5\%$ и $34,6 \pm 9,3\%$ соответственно, тогда как у больных группы контроля не зарегистрированы ни у одного больного ($p < 0,001$). Значительное их снижение ($< 10^5$ КОЕ/г) обнаружены у больных группы контроля в 2,5 и 2,9 раза больше, чем основной группы ($p < 0,05$). Уменьшение количества ($< 10^7$ КОЕ/г) типичной *E.coli* выявлялись у больных основной группы более чем в 1,5 раза относительно детей из группы контроля ($p < 0,05$). Нормальное содержание типичного *E.coli* также выявлен только у больных основной группы ($p < 0,001$). Обнаружение содержания лактозопозитивных эшерихий и уменьшение количества энтерококков ($< 10^7$ КОЕ/г) отмечалась практически с одинаковой частотой к этому периоде терапии, и статистического подтверждения не находило, $p > 0,05$. Среди факультативной флоры, гемолизующие кокки – *Staphilococcus aureus et epidermidis* достоверно отличались к 3 месяцу терапии, которые у больных основной группы регистрировались в 2,5 и 2,2 раза соответственно реже, чем у больных группы сравнения ($p < 0,05$). Обнаружение протей и клебсиеллы у больных основной группы выявлялись более в 2,5 и 2,9 раза меньше соответственно, чем в группе контроля ($p < 0,05$).

Таблица 18

Динамика изменений состояния микробиоценоза кишечника через 3 и 6 месяцев после окончания терапии (%).

Показатель Ig (КОЕ/г) микрофлоры кишечника	Через 3 месяца				P1	Через 6 месяцев				P2
	Основная группа n=26		Контрольная группа n=21			Основная группа n=19		Контрольная группа n=15		
	абс.	%±m	абс.	%±m		абс.	%±m	абс.	%±m	
Бифидобактерии: нормальное содержание (10 ⁹ -10 ¹⁰ КОЕ/г)	10	38,5±9,5	-	-	<0,001	-	-	-	-	>0,05
умеренное снижение (10 ⁶ -10 ⁵ КОЕ/г)	10	38,5±9,5	9	42,8±10,8	>0,05	7	36,8±11,1	-	-	<0,05
значительное снижение (<10 ⁵ КОЕ/г)	6	23,0±8,3	12	57,1±10,8	<0,01	12	63,2±11,1	15	100,0	<0,01
Лактобактерии: нормальное содержание (10 ⁷ -10 ⁸ КОЕ/г)	9	34,6±9,3	-	-	<0,001	-	-	-	-	>0,05
умеренное снижение (10 ⁶ -10 ⁵ КОЕ/г)	11	42,3±9,7	7	33,3±10,3	>0,05	4	21,1±9,3	-	-	<0,05
значительное снижение (<10 ⁵ КОЕ/г)	6	23,1±8,3	14	66,7±10,3	<0,01	15	78,9±9,4	15	100,0	<0,05
Е.coli типичные: нормальное содержание (10 ⁷ -10 ⁸ КОЕ/г)	8	30,8±9,0	-	-	<0,001	2	10,5±7,0	-	-	>0,05
уменьшение количества (<10 ⁷ КОЕ/г)	12	46,1±9,8	15	71,4±8,4	<0,05	15	78,9±9,4	12	80,0±10,3	>0,05
увеличение количества (>10 ⁸ КОЕ/г)	6	23,1±8,3	6	28,6±9,9	>0,05	2	10,5±7,0	3	20,0±10,3	>0,05

Е.coli лакт.негативные	3	11,5±6,3	6	28,6±9,9	>0,05	6	31,6±10,7	7	46,7±12,9	>0,05
Е.coli гемолитические	2	7,7±5,2	6	28,6±9,9	>0,05	6	31,6±10,7	7	46,7±12,9	>0,05
Энтерококки: нормальное содержание (10 ⁷ -10 ⁸ КОЕ/Г)	9	34,6±9,3	2	9,5±6,4	<0,001	-	-	-	-	>0,05
уменьшение количества (<10 ⁷ КОЕ/Г)	14	50,0±9,8	15	71,4±8,4	>0,05	16	84,2±8,4	15	100,0	>0,05
увеличение количества (>10 ⁸ КОЕ/Г)	3	11,5±6,3	4	19,0±8,6	>0,05	3	15,8±8,4	-	-	>0,05
Золот. стафилококк	3	11,5±6,3	6	28,6±9,9	<0,05	6	31,6±10,7	7	46,7±12,9	>0,05
Эпид. стафилококк	4	15,3±7,1	7	33,3±10,3	<0,05	6	31,6±10,7	6	40,0±12,6	>0,05
Протеи	2	7,7±5,2	4	19,0±8,6	<0,05	4	21,1±9,3	5	33,3±12,2	>0,05
Клебсиеллы	3	11,5±6,3	7	33,3±10,3	<0,05	8	42,1±9,7	6	40,0±12,6	>0,05
Грибы рода Candida	7	26,9±8,6	8	38,1±10,6	>0,05	10	52,6±11,4	11	73,3±11,4	>0,05
2-х комп. асс. УПМ	5	19,2±7,7	7	33,3±10,3	<0,05	5	26,3±10,1	5	33,3±12,2	>0,05
3-х комп. асс. УПМ	-	-	2	9,5±6,4	>0,05	2	10,5±7,0	3	20,0±10,3	>0,05
4-х комп. асс. УПМ	-	-	2	9,5±6,4	>0,05	2	10,5±7,0	3	20,0±10,3	>0,05

Примечание: P₁ - достоверность различий показателей между исследуемыми группами через 3 месяца; P₂ - достоверность различий показателей между исследуемыми группами через 6 месяца.

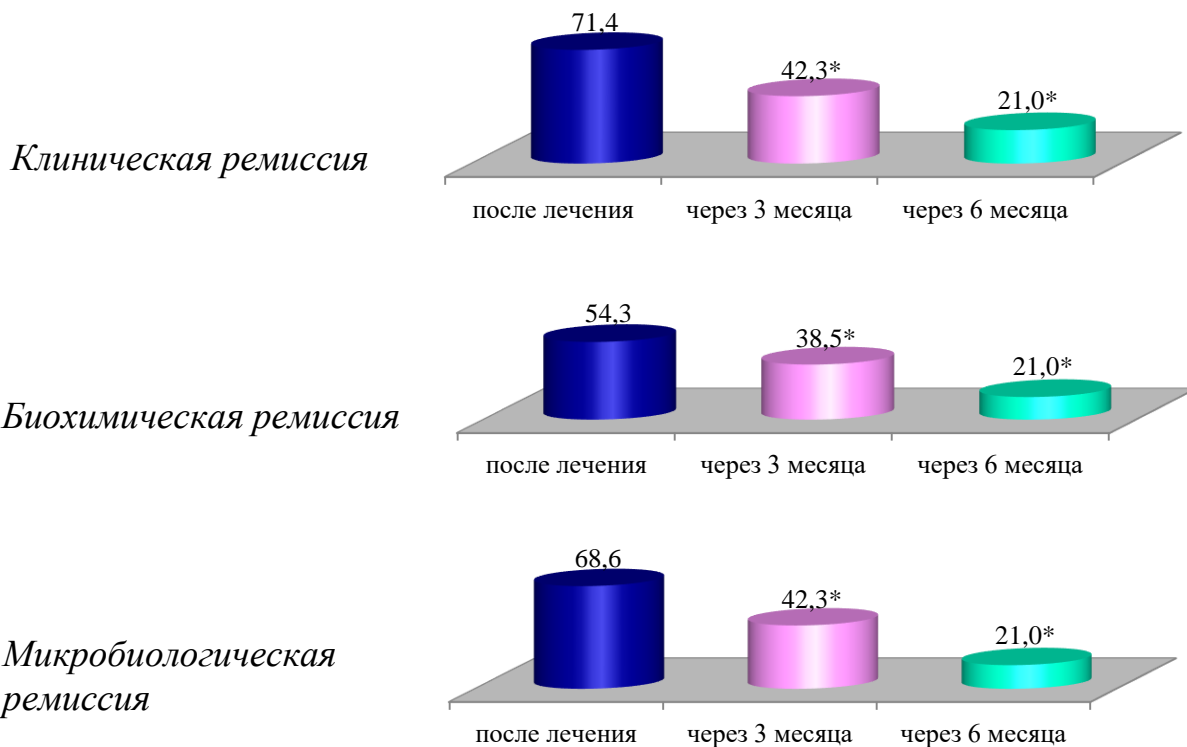
Следует отметить, что у 52,4% детей, больных группы контроля имели место ассоциации 2-х, 3-х и более видов УПМ, а в основной группе эти изменения регистрировались в 2,7 раза меньше – 19,2% случаев, только за счет двухкомпонентных ассоциаций УПМ ($p < 0,001$).

Сравнительный анализ терапии *через 6 месяцев*, выявил значимых изменений состояния микробиоценоза кишечника. Значительные снижения ($< 10^5$ КОЕ/г) бифидобактерий и лактобактерий у больных основной группы повышались к этому периоду лечения и регистрировались в $63,2 \pm 11,1\%$ и $78,9 \pm 9,4\%$ соответственно, а в группе сравнения этот показатель достигла до 100% ($p < 0,01$). Сравнительный анализ по частоте встречаемости других представителей облигатной микрофлоры кишечника – выявление типичных кишечных палочек, энтерококков между сравниваемых группах были недостоверными ($p > 0,05$). Частота встречаемости почти всех УПМ и их ассоциации выражалась нарастанием их количества в обеих исследуемых группах к 6 месяце после лечения и достоверных различий не выявлены ($p > 0,05$).

Все вышеизложенные факты вполне закономерно приводили к выраженному клинико-лабораторному эффекту. Оценка эффективности использованной терапии с учетом вида ответа: клинического, биохимического и микробиологического в динамике отражена в рисунке 13.

После окончания лечения, у детей больных ХГВ принимавших биопрепарат с учетом чувствительности организма клиническая ремиссия была отмечена в 71,4% детей, тогда как после 3 месяца терапии она снизилась до 1,7 раза ($p < 0,05$), через 6 месяцев ещё снизилась на 3,4 раза по отношению показателя после лечения.

Биохимическая ремиссия (нормализация АлАТ, АсАТ) отмечалась у 62,9% больных, к 3 месяце после терапии выявлялась в 1,4 раза ниже, через 6 месяцев также снизилась на 2,6 раза по отношению показателя после лечения ($p < 0,05$).



Примечание: * достоверность показателей по отношению после лечения ($p < 0,05$).

Рис. 13. Эффективность применения комплексной терапии с учетом вида ответа у детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза (%).

Микробиологическая ремиссия (улучшение состояния микробиоценоза кишечника) после лечения нами выявлена у 68,6% случаев, через 3 месяца после лечения обнаружена в 42,3% и через 6 месяцев этот показатель снизился до 21,0% и достоверно отличался от показателя после лечения ($p < 0,05$).

Таким образом, данные полученные в ходе представленного исследования, убедительно свидетельствуют о реальных положительных свойствах предложенной комплексной терапии, применение которой приводило к улучшению самочувствия обследованных детей, значений нормы достигали большинство исследуемых биохимических показателей и состояния микробиоценоза кишечника. При этом, следует иметь в виду, что динамика клинико-биохимических, микробиологических и показателей диагностических тестов выявления *G.lamblia* свидетельствует о необходимости проведения повторных курсов терапии с биокоррекцией кишечника больным ХГВ сопутствующим лямблиозом индивидуально подходя к каждому больному.

В качестве примера приводим выписку из истории болезни.

Пример 1. Больной Сухроб Д., 9 лет, история болезни №3993, поступил в отделение гепатологии 15.06.2009 г. Состояние при поступлении средней тяжести, *жалобы* на слабость, быструю утомляемость, раздражительность, головные боли, снижение аппетита, боли в животе непостоянного характера, неустойчивый стул, метеоризм и урчание в животе.

Из анамнеза установлено, что ребенок перенес острый вирусный гепатит В, типичную форму в 2003 году и лечился в условиях стационарного лечения в ДИБ №2. Выписан в удовлетворительном состоянии. В 2008 году стал беспокоить боли в животе, отмечалась выраженная слабость, тошнота, однократная рвота, гепатомегалия. Биохимическое обследование свидетельствовало об отклонении от нормы показателей печеночной пробы. В сыворотке крови обнаружен HBsAg, HBV-DNA. В августе 2008 года впервые обнаружен лямблиоз, но больной не лечился. В итоге был выставлен диагноз ХВГВ, умеренной активности и взят на Д-учет в гепатологическом центре при РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз.

Объективно: Визуально отмечают, бледность и сухость кожных покровов. Выражены депигментация кожи лица. Имеются внепеченочные признаки: пальмарная эритема (+), капиллярная сеть на щеках (++) , венозные коллатерали (++) . Тоны сердца приглушены, выслушивается систолический шум на верхушке. В легких везикулярное дыхание. Язык обложен толстым серовато-белым налетом. Живот увеличен в объеме за счет явлений метеоризма, болезненно в области пупка. Печень выступает из-под края реберной дуги по линиям Курлова на +2,0+3,0+3,0см, средней плотности. Селезенка по краю реберной дуги. Стул неустойчивый, 4-5 раза в день. Мочеиспускание свободное.

При УЗИ печени: Печень увеличена, КВР 135 мм, края ровные, паренхима плотная за счет множественных разноплотных мелкоочаговых структур, эхогенность повышена, сосуды четкие, архитектоника нарушена, V.Portae d-7,0мм. Желчный пузырь деформирован, имеется S-образный загиб в отделе шейки, перетяжка в области тела, стенки плотные. Селезенка не увеличена, эхогенность не нарушена, V.Lienalis d-5мм. Газы в большом количестве.

Биохимические показатели: Печеночная проба: АлАТ- 0,98 мкмоль/л, АсАТ-0,77 мкмоль/л., общий билирубин- 16,9 мкмоль/л, прямой-3,7 мкмоль/л, тимоловая проба – 7,7 ед, общий белок-61,0 г/л, альбумин-34%, γ -глобулины - 24,3, ПТИ-80%, фибриноген-2,8г/л, СМП- 3,875. холестерин – 4,03г/л.

Маркеры: HBsAg (+)пол, анти-HBs(+)*отр*, HBeAg(+)*пол*, антиHBe(-)*отр*, анти-HBc(+)*пол*, анти-HCV(-)*отр.*, анти-HDV(-)*отр*, HBV-ДНК(+)*пол*. Вирусная нагрузка HBV-ДНК 10⁴ копий/мл.

Кал на микрофлору (до лечения): Дисбактериоз за счет резкого снижения нормальных кишечных палочек (10^4 ·КОЕ/г), бифидофлоры и увеличения лактозонегативных и гемолитических энтеробактерии (10^9 ·КОЕ/г) и дрожжеподобных грибов. Дисбактериоз III степени.

Выставлен *диагноз*: Хронический вирусный гепатит В, умеренной активности. Репликативная фаза. Соп: Хронический холецистит. Хронический энтероколит. Хронический тонзиллит ТАФ. Лямблиоз кишечника. Дисбактериоз III степени.

Результаты «нагрузочного» теста *in vitro* (до лечения):

Контрольная проба (КП) Е-РОК - 56%.

Опытная проба (ОП) с Наримакс-плюс – 60%. Разницы между ОП и КП 4% - результат сомнительный.

ОП с Бифилак-иммуно – 68%. Разница между ОП и КП составила 8% - результат положительный.

ОП с Лакто-Г – 57%, 1% - результат отрицательный.

Больному проведена базисная терапия, с дополнительным включением пробиотика Бифилак-иммуно в терапевтической дозе 1 капсула 1 раза в день 15 минут до еды в течение 3 месяца.

Клинико-лабораторное улучшение наблюдалось на 10 день. При выписке состояние ребенка удовлетворительное, исчезли жалобы на слабость, головную боль, восстановился аппетит, нормализовался стул. Уменьшились боли в животе, исчезли явления метеоризма. Отчетливо уменьшилась выраженность гепатомегалии (печень +1,0см). Значений нормы достигли большинство биохимических показателей: АлАТ- 0,38 мкмоль/л, АсАТ-0,40 мкмоль/л. общий билирубин- 17,6 мкмоль/л, прямой-4,0 мкмоль/л, тимоловая проба –5,1ед, общий белок-70,0 г/л, альбумин – 47,6% глобулины α_1 –6,8, α_2 –9,4, β -12,1, γ -23,2, ПТИ-82%, фибриноген-2,4г/л, СМП-0,202 ммоль/л.

При проведении лечения нежелательных побочных явлений не наблюдалось.

Через 3 месяца наблюдения сохранялась положительная динамика вышеперечисленных параметров. Уже к 6 месяцу наблюдения отмечалось обострение клинической картины, гиперферментемия (АлАТ-1,25 ммоль/л), в сыворотке крови появились HBsAg и HBV-ДНК.

Кал на микрофлору от 28.06.2010г (после лечения 3 месяца): Дисбактериоз за счет уменьшения нормальных кишечных палочек (10^5 ·КОЕ/г). Дисбактериоз I степени.

Результаты иммунологического теста *in vitro* от 21.04.10 (после 3 месяца):

Контрольная проба – 68%. Опытная проба с Бифилак-иммуно – 81%. Разница между КП и ОП составила 13% - результат отличный.

Кал на микрофлору от 30.09.2010г (после 6 месяца): Дисбактериоз за счет уменьшения нормальных кишечных палочек (10^5 ·КОЕ/г) и бифидофлоры и увеличения золотистого стафилококка и дрожжеподобных грибов рода *Candida* . Дисбактериоз IV степени.

Пример 2. Больной Дилшод А., 10 лет, история болезни № 6800, поступил в отделение гепатологии 19.10.2009 г. с диагнозом: Хронический вирусный гепатит В, выраженной активности. Репликативная фаза. Соп: Хронический холецистит. Хронический гастродуоденит. Хронический тонзиллит ТАФ. Лямблиоз кишечника. Гипохромная анемия II степени. Дисбактериоз IV степени.

Из анамнеза установлено, что мальчик в 2004 году заболел острым вирусным гепатитом В, желтушной формы, находился на стационарном лечении в ДИБ. В течение 30 дней у ребенка держалось высокое содержание активности ферментов. В 2004 году при обследовании в РСНПМЦ Педиатрии выставлен диагноз хронический гепатит В, умеренной активности. Спустя 4 года - ХВГВ выраженной активности.

Состояние при поступлении средней тяжести, жалобы на выраженную слабость, отсутствие аппетита, вялость, повышенную утомляемость, тошноту, боли в животе, кровотечение из носа, неустойчивый и изменчивый стул.

Объективно: Кожные покровы бледные с иктеричностью, отмечается выраженная сухость кожи. Выражены внепеченочные признаки: пальмарная эритема (+++), капиллярная сеть на щеках (++), венозные коллатерали (+++). Тоны сердца приглушены, ритмичные. Язык обложен толстым серовато-белым налетом. Живот увеличен за счет выраженного метеоризма, при пальпации болезненность в области проекции желчного пузыря и пупка. Печень не пальпируется. Селезенка увеличена в размерах, выступает из -под края реберной дуги на 6,5х8,0 см, плотной консистенции. Стул изменчивый, неустойчивый, 2 раза в день, не перевариваемый. Мочеиспускание свободное.

При УЗИ печени: Печень по краю реберной дуги, край закруглен, капсула уплотнена, эхогенность резко повышена, паренхима неоднородная, уплотнена, сосуды не четкие, V.Portae d-10мм. Желчный пузырь деформирован, загиб в области шейки, стенки очень плотные, содержимое неоднородное. Селезенка увеличена, 155 х 56 мм, эхогенность повышена, паренхима уплотнена, V.Lienalis=1,1см. Газы в большом количестве.

Биохимические показатели: Печеночная проба: АлАТ- 2,31 мкмоль/л, АсАТ-1,87 мкмоль/л. общий билирубин- 31,5 мкмоль/л, прямой-10,2 мкмоль/л, тимоловая проба –19,3 ед, общий белок-40,0 г/л,

альбумин-36%; γ -глобулин - 28,6, ПТИ-58%, фибриноген-1,6г/л, СМП-3,897.

Маркеры: HBsAg (+)пол, анти-HBs(-)отр, HBeAg(-)отр, антиHBe(+)*пол*, анти-HBc(+)*пол*, анти-HCV(-)отр, анти-HDV(-)отр, HBV-ДНК (+)*пол*.

Результаты нагрузочного теста *in vitro* (до лечения):

Контрольная проба (КП) Е-РОК составила 65%.

ОП с Лакто-G – 74%. Разница между ОП и КП составила 9% - результат положительный.

Опытная проба (ОП) с Наримакс-плюс – 66%. Разница между ОП и КП составила 1% - результат отрицательный.

ОП с Бифилакс-иммуно – 69%. Разница между ОП и КП составила 4% - результат сомнительный.

Кал на микрофлору (до лечения): Дисбактериоз за счет резкого снижения нормальных кишечных палочек (10^4 ·КОЕ/г) и увеличения лактозонегативных (10^7 ·КОЕ/г) и гемолитических энтеробактерий (10^9 ·КОЕ/г), *St.aureus* (10^6 ·КОЕ/г). Дисбактериоз IV степени.

Больному проведена базисная терапия, с дополнительным включением синбиотика Лакто-G в терапевтической дозе 1 капсула 2 раза в день 15 минут до еды в течении 1 месяца.

При выписке состояние значительно улучшилось. Настроение ребенка хорошее, аппетит улучшился, сон спокойный. Исчезла иктеричность кожи. Снизилась выраженность внепеченочных признаков. Уменьшилась явления метеоризма и боли в животе, нормализовался стул. Селезенка сократилась в размерах и составляла +6,0 x 7,0 см подреберной дуги, плотность несколько уменьшилась по периферии селезенки. Биохимические показатели от 29.10.2009г. АлАТ- 0,77 мкмоль/л, АсАТ- 0,46 мкмоль/л. общий билирубин- 19,2 мкмоль/л, прямой-5,2 мкмоль/л, тимоловая проба –9,0ед, общий белок-72,0 г/л,альбумин-47,2% глобулин γ -22,3; ПТИ-70%, фибриноген-3,8г/л, СМП-0,201. Больной выписан в удовлетворительном состоянии. При проведении лечения нежелательных побочных явлений не наблюдалось.

Кал на микрофлору (после лечения): Дисбактериоз за счет снижения нормальных кишечных палочек (10^6 ·КОЕ/г) и бифидофлоры (10^6 ·КОЕ/г). Дисбактериоз II степени.

Результаты нагрузочного теста *in vitro* (после лечения):

Контрольная проба – 74%. Опытная проба с Лакто-G – 82%. Разница между КП и ОП составила 8% - результат удовлетворительный.

Кал на микрофлору от 25.11.10 (после лечения 6 месяцев): Дисбактериоз за счет резкого снижения нормальных кишечных палочек

(10^4 ·КОЕ/г), молочнокислых бактерий (10^3 ·КОЕ/г) и увеличения дрожжеподобных грибов (10^9 ·КОЕ/г). Дисбактериоз III степени.

Пример 3. Больной Шохрух И., 8 лет, история болезни № 2502, поступил в отделение гепатологии 11.05.2009 г. с диагнозом: Хронический вирусный гепатит В, минимальной активности. Интегративная фаза. Соп: Хронический холецистит. Хронический тонзиллит ТАФ. Лямблиоз кишечника. Гипохромная анемия I степени. Дисбактериоз II степени.

Из анамнеза установлено, что мальчик в 2005 году заболел острым вирусным гепатитом В, желтушной формы, находился на стационарном лечении в ДИБ. В 2008 году при обследовании в РСНПМЦ Педиатрии выявлен HBsAg (+)пол выставлен диагноз хронический гепатит В, минимальной активности и состоялся на Д учете.

Состояние при поступлении средней тяжести, жалобы на слабость, снижение аппетита, вялость, утомляемость, иногда боли в животе, неустойчивый и изменчивый стул.

Объективно: Кожные покровы бледные, отмечается депигментация и небольшая сухость кожи. Выражены внепеченочные признаки: пальмарная эритема (++), капиллярная сеть на щеках (+). Тоны сердца приглушены, ритмичные. Язык обложен серовато-белым налетом. Живот мягкий, выражен метеоризм, при пальпации болезненность в области проекции желчного пузыря и пупка. Печень +1,5+2,0+2,5см, средней плотности. Селезенка не увеличена. Стул изменчивый, 2 раза в день, не перевариваемый. Мочеиспускание свободное.

При УЗИ печени: Печень увеличена, край острый, капсула уплотнена, эхогенность слабо повышена, паренхима уплотнена за счет мелкоочаговых структур, сосуды четкие, V.Portae d-0,7мм. Желчный пузырь деформирован, загиб в области шейки, стенки плотные, содержимое неоднородное. Селезенка не увеличена, V.Lienalis=0,6см. Газы в большом количестве.

Биохимические показатели: Печеночная проба: АлАТ- 0,89 мкмоль/л, АсАТ-0,52 мкмоль/л. общий билирубин- 18,9 мкмоль/л, прямой-5,9 мкмоль/л, тимоловая проба -7,0 ед, общий белок- 65 г/л, альбумин-36%; γ -глобулин - 28,6, ПТИ-70%, фибриноген-2,2г/л, СМП-0,235.

Маркеры: HBsAg (+)пол, анти-HBs(-)отр, HBeAg(-)отр, анти-HBc(+), анти-HCV(-)отр, анти-HDV(-)отр, HBV-ДНК (-)отр.

Результаты нагрузочного теста *in vitro* (до лечения):

Контрольная проба (КП) Е-РОК составила 67%.

ОП с Бифилакс-иммуно - 75%. Разница между ОП и КП составила 8% - результат положительный.

Опытная проба (ОП) с Наримакс-плюс – 71%. Разница между ОП и КП составила 4% - результат сомнительный.

ОП с Лакто-Г – 69%. Разница между ОП и КП составила 2% - результат отрицательный.

Кал на микрофлору (до лечения): Дисбактериоз за счет резкого снижения нормальных кишечных палочек (10^4 ·КОЕ/г), бифидофлоры и увеличения лактозонегативных энтеробактерий. Дисбактериоз II степени.

Больному проведена базисная терапия, с дополнительным включением пробиотика Бифилакс-иммуно в терапевтической дозе 1 капсула 1 раза в день 15 минут до еды в течении 1 месяца.

При выписке состояние значительно улучшилось. Настроение ребенка хорошее, аппетит улучшился, сон спокойный. Снизилась выраженность внепеченочных признаков. Уменьшилась явления метеоризма и боли в животе, нормализовался стул.

Биохимические показатели после лечения: АлАТ- 0,77 мкмоль/л, АсАТ-0,46 мкмоль/л. общий билирубин- 19,2 мкмоль/л, прямой-5,2 мкмоль/л, тимоловая проба –4,0ед, общий белок-72,0 г/л, альбумин-47,2% глобулин γ -22,3; ПТИ-70%, фибриноген-3,8г/л, СМП-0,201. Больной выписан в удовлетворительном состоянии. При проведении лечения нежелательных побочных явлений не наблюдалось.

Кал на микрофлору (после лечения): Дисбактериоз не обнаружен.

Кал на микрофлору от 25.11.10 (после лечения 6 месяцев): Дисбактериоз за счет резкого снижения нормальных кишечных палочек (10^4 ·КОЕ/г), молочнокислых бактерий (10^3 ·КОЕ/г) и увеличения дрожжеподобных грибов (10^9 ·КОЕ/г). Дисбактериоз III степени.

Данные клинические примеры демонстрируют о значении состояния микробиоценоза кишечника в развитии ХГВ и лямблиозной инвазии у детей. При применении биопрепарата для коррекции нарушенного микробиоценоза кишечника с учетом индивидуальной чувствительности организма отмечена положительная динамика, клинико-биохимических показателей и состояния кишечного микробиоценоза. По всей видимости, влияние комплексного лечения обусловлено через стабилизацию кишечного микробиоценоза. Хотя, к 6 месяцу наблюдения отмечалось обострение клинико-биохимической и микробиологической картины заболевания, что требовало проведения повторных курсов лечения.

Подводя итоги проведенного лечения детей с ХГВ, изложенные в данной главе, можно заключить, что включение биопрепарата с учетом индивидуальной чувствительности организма содействует значительному улучшению общего состояния больных, позволят

удлинить период ремиссии, делают более позитивный прогноз основного заболевания. Это позволяет рекомендовать индивидуальный подбор биопрепарата с помощью иммунологического теста *in vitro* для широкого применения в педиатрической практике в лечение ХВГ у детей с нарушенным микробиоценозом кишечника.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема хронических заболеваний печени у детей, несмотря на достижения в изучении этиологии и патогенеза, остается одной из актуальнейших в педиатрии. Это связано не только с ростом их регистрации в детском возрасте, но и нерешенностью вопросов профилактики и лечения, высокой частотой неблагоприятных исходов болезни. Эффективность лечения во многом зависит от вирусной активности возбудителя, характер иммунного ответа организма и наличия сопутствующей патологии. Известно, что сопутствующие заболевания инфекционной и неинфекционной природы отягощают преморбидный фон, определяют неблагоприятное течение вирусных гепатитов у детей. Среди них существенное влияние на течение ХГВ оказывают паразитарные кишечные инфекции, в частности лямблиозная инвазия. За последние годы отмечается увеличение частоты встречаемости лямблиозной инвазии, особенно среди детей (до 70 %). Сопутствующая лямблиозная инвазия пролонгирует как патологический процесс в печени, так и в целом инфекционный процесс в организме, что подтверждается высокой частотой выраженных форм (60,8%) ХВГ, плохим прогнозом и неблагоприятными исходами. Патогенетически рассматривается целый каскад патологических механизмов, обуславливающих в конечном итоге развитие двух параллельных взаимоусугубляющих процессов, ведущих к снижению общебиологической сопротивляемости и генерализации вирусно-паразитарной инфекции у детей, требующей своего решения [Белмер С.В., 2004; Абидов А.Б., 2008].

Наряду с этим, в гепатологической практике бывают случаи ХГВ не поддающиеся базисному лечению. Это связано с маскировкой заболевания клиническими формами лямблиоза и, в силу ряда причин (неправильный забор сред, неопытность микроскописта, интермиттирующий жизненный цикл паразита, множество технических затрат, низкая чувствительность тестов и др.), с определенными трудностями раннего выявления *G.lamblia* стандартными методами диагностики. Формирование порочного круга, обуславливающего развитие прогрессирующего течения сочетанной вирусно-паразитарной инфекции, свидетельствует о необходимости совершенствования методов диагностики с использованием современных чувствительных тестов с целью раннего выявления лямблиоза и оказания специфической помощи. Не менее важным вопросом в рассматриваемой проблеме является нерешенность аспектов лечения. Имеющиеся на сегодняшнем фармацевтическом рынке противолямблиозные препараты токсичны, и

использование их на фоне поражения печени достаточно проблематично, что обуславливает применение дополнительных препаратов, протектирующих печень. Также, рост заболеваемости лямблиозом в последнее время связывают с приобретением штаммами возбудителей резистентности к лекарственным препаратам [18,31,36,67].

Известно, что одним из патогенетических звеньев развития патологического процесса и одновременно неблагоприятным последствием гепатита у детей являются дисбиотические явления в кишечнике. Ранее нашими исследованиями по изучению состояния микробиоценоза кишечника было доказано, что независимо от наличия или отсутствия лямблиоза, у 99,7% больных детей выявлен дисбактериоз кишечника. В условиях хронической вирусной персистенции дисбиоз способствует развитию нарушений секреторной, моторной и барьерной функций кишечника и делает реальными все пути заноса лямблий. В свою очередь, лямблии в условиях дисбактериоза кишечника при ХВГ у детей в агрессивной среде выделяют большое количество токсинов. Это способствует генерализации вирусной инфекции с вытекающими отсюда последствиями – полисистемная органная недостаточность, которая в итоге приводит к угнетению сопротивляемости макроорганизма и, уже в условиях сочетанной вирусно-паразитарной инфекции, способствует развитию двух параллельных взаимоусугубляющих процессов. Вышеизложенные факты явились основанием для более детального изучения состояния микробиоценоза кишечника у больных с сочетанной вирусно-паразитарной инфекцией.

В настоящее время весьма проблематичным остается вопрос выбора оптимального биопрепарата для коррекции дисбиоза кишечника из-за огромного арсенала данных препаратов на фармацевтическом рынке. Результаты наших клинических исследований показали, что существующие методы лечения дисбаланса микроэкологии кишечника не всегда эффективны (62,2%). Учитывая этот факт, а также отмечаемое в последнее время характерное развитие резистентности микробиоты к биопрепаратам [], перед нами встал вопрос разработки метода, позволяющего в короткие сроки (1-2 дня), по сравнению с бактериологическим исследованием (5-7 дней) осуществлять выбор биопрепарата в лечении дисбактериоза у детей, больных ХВГ, обеспечивающего максимальный эффект от его применения. В связи с этим поиски средств, оказывающих воздействие на восстановление микроэкологии кишечника, представляются крайне актуальной проблемой и весьма перспективны в качестве выбора наиболее оптимального препарата индивидуально для каждого больного. Это явилось основанием для выявления более эффективного подхода к

коррекции нарушенного микробиоценоза кишечника у детей, больных ХГВ на фоне лямблиозной инвазии.

Таким образом, вышеизложенные факты сформировали проблему микст-инфекции вирусно-паразитарной этиологии. Сложность проблемы обусловлена как небольшим количеством современных научных исследований в этом направлении, так и отсутствием гарантированного лабораторного выявления случаев лямблиоза, спектра его клинических проявлений, состояния микробиоценоза кишечника, влияние этих состояний на течение ХГВ, мотивов принятия решения о биокоррекции кишечника и выбора адекватного специфического препарата.

В связи с этим, согласно целям и задачам настоящего исследования были проведены целенаправленные клинико-лабораторные и инструментальные исследования у детей ХГВ с сопутствующим лямблиозом.

Начальным этапом явилось сплошное обследование 570 детей больных ХГВ в возрасте от 3 до 14 лет на наличие маркеров *G.lamblia*. Данное исследование проводилось в 2008-2013 гг. на базе детского гепатологического центра РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз. Так, комплексное обследование позволило установить, что в структуре ХГВ встречаемость лямблиозной инфекции зарегистрирована в 32,5% случаев. Учитывая большие трудности в диагностике лямблиозной инвазии, первоначально представляло интерес определить целесообразность использования, информативность и значимость, существующих на сегодняшний день, различных диагностических тестов выявления *G.lamblia* при ХГВ у детей. Так, спаренный статистический анализ различных методов диагностики лямблиоза показал, что наиболее высокая чувствительность и специфичность была выявлена в методе ПЦР фекалий: 78,4% и 95,8% соответственно. Прогностическая значимость положительного результата DNA-*G.lamblia* составила 98,8%, отрицательного – 53,3%. ПЦР крови характеризовалась довольно низкой чувствительностью – до 48,5%, но высокой специфичностью – 91,6%. В тоже время, ПЦР диагностика *G.lamblia* в слюне не выявила ни одного позитивного результата, что, по-видимому, исключает возможность использования метода в диагностике лямблиоза у детей, больных ХГВ. Второе место по качественным параметрам занимал метод иммунофлюоресценции фекалий, где чувствительность составила 70,6%, специфичность – 96,4%. Прогностическая значимость положительного результата составила 95,2%, отрицательного – 45,5%. При этом, в 43,3% случаев из общего количества детей с лямблиозом, ОП антигена была высокой с КП>10,6 - 14,0, что свидетельствовало о выраженной лямблиозной инвазии. В остальных случаях (56,7%) титражная ОП

антигена в фекалиях была ниже единицы с предельными колебаниями 0,171 - 0,435, что соответствовало КП от 1,1 до 1,9 и свидетельствовало о вялотекущем процессе лямблиозной инфекции. Вместе с тем, другой метод – ИФА сыворотки крови показал относительно высокую специфичность в пределах 60,8 - 71,1%, но низкую чувствительность – до 30,9% (IgM) и 34,0% (IgG). Прогностическая значимость положительного результата составила 94,8%, отрицательного – 16,6%. Причем, только у одного больного IgM и у 12,1% детей IgG сочетались с обнаружением цист лямблий в копрограмме на фоне их общей выявляемости в 24,7% случаев. В связи с этим, учитывая недостаточную изученность антигенной структуры лямблий и их токсинов, а также отсутствие четкого параллелизма между обнаружением цист лямблий в копрограмме и выявлением специфических антител, полагаться только на результаты серологического исследования в диагностике лямблиозной инвазии при ХГВ, на наш взгляд, преждевременно. Иные результаты были получены при анализе результатов антител к *G.lamblia* класса IgA в слюне: отмечена высокая чувствительность – 98,8%, но очень низкая специфичность (8,4%). Причем, в подавляющем большинстве (94,8%) было характерно выявление высоких титров, коэффициент вариации которых находился в пределах 410,0 - 715,0 мкг/мл при нормальных предельных величинах 57 - 260 мкг/мл. Объяснение резко повышенным титрам IgA, можно усмотреть в реакциях местного иммунитета на проникновение не только лямблий, но и других бактерий, а также нейтрализации вирусов, персистирующих в организме больных детей, в данном случае вирусов гепатита.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что приоритетными в лабораторной диагностике лямблиозной инвазии у детей, больных ХГВ, можно считать методы: ПЦР – выявление DNA *G.lamblia* в фекалиях и иммунофлуоресценции – выявление специфического антигена к *G.lamblia* в фекалиях. Другие лабораторные тесты, такие как микроскопия осадочных компонентов фекалий, ИФА выявления специфических антител класса IgM и IgG в сыворотке крови, секреторного IgA в слюне можно рекомендовать для косвенной диагностики и интерпретации стадий лямблиозной инвазии. Эти данные со всей очевидностью подчеркивают важность своевременной элиминации лямблиозной инвазии при НВ-вирусном поражении печени.

Дальнейшим этапом явилось выяснение роли негативного влияния лямблиозной инвазии на течение ХГВ у детей. Так, изучение особенностей клинико-биохимических проявлений гепатита на фоне лямблиоза выявило разнообразный, более выраженный характер течения, который зависел от вирусной активности НВV-инфекции, активности патологического процесса в печени и, в целом, укладывался в рамки

классического течения ХГВ. В частности, среди клинических синдромов, статистически значимыми оказались: *астеновегетативный* (81,6%) в виде слабости, быстрой утомляемости, нарушения сна и головных болей; *диспепсический* (79,0%) – тошноты, рвоты, болей в животе, снижения аппетита и нарушения стула; *холестатический* (86,7%) – иктеричности кожи и склер, превалирование больших размеров печени (*гепатомегалия* свыше 5см) и *спленомегалии* (100,0%). Частота внепеченочных признаков в виде пальмарной эритемы, сосудистых “звездочек” и венозных коллатералей на животе, также как и геморрагического синдрома в виде носовых кровотечений и экхимозов не зависели от наличия лямблиозной инвазии, но их выраженность несколько превалировала среди детей на фоне лямблиоза.

Наряду с этим, была обнаружена характерная симптоматика поражения кожи, которую с определенной долей достоверности можно использовать как основание для целенаправленного лабораторного исследования на *G.Lambliа*: наличие депигментированных участков кожи, располагающиеся в основном на щеках и плечах (100%); гиперкератоза (43,8%) в виде буровато-иктеричной окраски кожи с преимущественной локализацией на разгибательной поверхности рук, ног, боковых поверхностях живота и в отдельных случаях (12,5%) в виде фолликулярного точечного кератоза; поражения губ в виде сухости, шелушения и заедов вокруг рта (20,0%). Характерными проявлениями невротического характера являлись такие, как бруксизм (ночной скрежет зубами), появление тиков (подергивание отдельных участков мышц) в 25,9% случаях, гиперкинезы в виде вредных привычек: грызть ногти, сосания пальца и других предметов. Необходимо отметить, что гиперкинезы не были выявлены ни у одного больного без лямблиоза. Другой особенностью явилось развитие энуреза в 40,0% случаев.

Изучение механизмов развития патологического процесса при ХГВ невозможно без оценки биохимических сдвигов, происходящих в организме под воздействием вируса. Полученные данные биохимического исследования свидетельствовали о более глубоких нарушениях функционального состояния печени у детей с сочетанной вирусно-паразитарной инфекцией. Ведущими биохимическими синдромами явились: эндотоксемии (95,5%), цитолитический (77,6%) и гепатопривный синдромы (69,2%).

Сравнительный анализ клинического течения ХГВ в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующего лямблиоза у детей показал, что выраженность клинической симптоматики и функциональных нарушений печени значительно усугубляются дополнительным повреждающим фактором – *G.lambliа*, что в итоге создает длительный

хронический стресс. В патогенетическом отношении эти изменения отражают *Lambliа*-антигениндуцированные патологические стресс-реакции, в ходе которых в результате различных метаболических сдвигов формируются повреждающие механизмы стресса, и уже в условиях сочетанной вирусно-паразитарной инфекции способствует развитию двух параллельных взаимоусугубляющих процессов, обуславливающих прогрессирующее течение ХГВ. Наряду с выраженностью основных клинико-биохимических синдромов ХГВ у детей, патогномичными в диагностике лямблиозной инвазии, на наш взгляд, можно считать такие клинические синдромы, как наличие депигментации кожи лица и плеча, гиперкератоз, заеды, бруксизма, тиков, гиперкинезов и энуреза.

Дальнейшим этапом явился анализ маркерного профиля вируса гепатита В в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующего лямблиоза. Исследование маркерного профиля свидетельствовало о том, что подавляющее большинство детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза находились в репликативной фазе НВ-вирусной активности. Сопоставительный анализ взаимосвязи маркеров НВV (НВsAg, НВsAb, НВеAg, НВеAb и НВV-DNA) в группах больных с различными вариантами маркеров *G.lambliа* (DNA *G.lambliа* в крови, DNA *G.lambliа* в фекалиях и антиген *G.lambliа*) указывает о роли паразитарной инфекции в пролонгировании НВ-вирусной активности у детей, больных ХГВ. Репликативная активность НВV-инфекции взаимосвязана с наличием лямблиозной инфекции и её транслокацией. Таким образом, можно предполагать, что одной из причин пролонгирования клинико-биохимических сдвигов в печени и высокой вирусной активности НВV, является наличие лямблиозной инвазии.

Следующей задачей нашего исследования явилось установление закономерности состояния аллергической сенсibilизации у детей, больных ХГВ с сопутствующим лямблиозом. При сравнительном исследовании детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза наличие эозинофилии в гемограмме с показателем $7,14 \pm 0,2\%$ встречалось только у $17,3 \pm 2,8\%$ детей, что статистически не подтверждалось с группой больных ХГВ без лямблиозной инвазии ($9,8 \pm 3,0\%$), $p < 0,05$. В связи с этим, мы решили изучить антигенсвязывающую способность лимфоцитов у обследованных больных. Оценка функциональной активности АСЛ у детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза, позволило определить степень сенсibilизации организма к НВsAg и *G.lambliа*, значимость этих антигенов в общей иммунной перестройке и развитии аутоиммунных процессов. В результате проведенного исследования можно отметить, что течение ХГВ с лямблиозной инвазией сопровождалось реакцией специфического звена иммунитета. Так, увеличение количества АСЛ к НВsAg и *G.lambliа* происходило с

нарастанием степени активности патологического процесса и длительности заболевания в печени, что указывает на значение сенсбилизации и аутисенсбилизации в патогенезе развития ХГВ с лямблиозной инвазией, отягощая течение и исход болезни. В частности, незначительное и недостоверное выявление в периферическом анализе крови эозинофилии у детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза, возможно является следствием недостаточной специфичности иммунного ответа организма.

Дальнейшим этапом исследования явилось более детальное изучение состояния микробиоценоза у данной категории детей. Анализ состояния микробиоценоза кишечника показал, что независимо от наличия или отсутствия лямблиоза кишечника у всех детей, больных ХГВ имелись нарушения состава микрофлоры кишечника. Однако, у детей основной группы изменения качественного и количественного состава микрофлоры кишечника были более выражены, чем у детей без лямблиозной инвазии. У детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза чаще выявлялось нарушение микробиоценоза кишечника IV (41,6%) и III (36,8%) степени, а в контрольной группе – II (48,1%) и III (25,4%). Следует отметить, что у детей основной группы I степень дисбактериоза кишечника не выявлена ни у одного больного, в отличие от группы сравнения (10,8%), $p < 0,05$.

В ходе исследования изучение качественной и количественной оценки нарушений микробиоценоза кишечника у детей основной группы показало значительное снижение концентрации бифидобактерий, которое сочеталось со значительным дефицитом лактобактерий и кишечных палочек, а также увеличением УПМ. С дефицитом эшерихий было сопряжено и снижение содержания энтерококков. Обращало внимание присутствие более чем у половины (58,4%) детей основной группы грибов рода *Candida*, что позволяет рассматривать данный показатель патогномичным признаком нарушения кишечной микрофлоры при лямблиозе у детей, больных ХГВ. Однако, избыточная колонизация кишечника грибами рода *Candida*, *Staphilococcus aureus* и *Staphilococcus epidermidis* свидетельствует о глубоких нарушениях микробного симбиоза и об особом снижении колонизационной резистентности у детей, больных ХГВ с лямблиозом кишечника.

Далее интерес представляло изучение состояния микробиоценоза кишечника у детей, больных ХГВ с лямблиозом и уровень значимости различий в зависимости от активности патологического процесса в печени, возраста детей и длительности заболевания.

Развитие нарушения микробиоценоза кишечника у детей, больных ХГВ с сопутствующим лямблиозом зависело от активности

патологического процесса в печени. Дисбактериоз II степени выявлялся при минимальной активности ХГВ у большинства больных (48,2%), в сравнении с показателями умеренной (14,3%) и выраженной (6,6%) активности патологического процесса, $p < 0,001$. Почти с одинаковой частотой выявлялся дисбактериоз III степени при любой активности ХГВ (33,3%, 43,7% и 30,4% соответственно), $p > 0,05$. Выявляемость выраженного дисбактериоза (IV степень) увеличивалась с нарастанием активности болезни (18,5%, 42,0%, 63,0% соответственно) и достоверно различалась по частоте встречаемости при всех степенях активности ХГВ с сопутствующим лямблиозом, $p < 0,001$. Оценка состояния микробиоценоза кишечника у детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза кишечника выявила, что с увеличением степени активности ХГВ снижается качественный и количественный состав облигатной микрофлоры и повышается уровень УПМ. Полученные данные позволяют более четко определить место и роль изменения микробиоценоза в возникновении и развитии хронической патологии кишечника, что выражается в усугублении двух параллельно протекающих заболеваний – хронического вирусного гепатита В с одной стороны и лямблиозной инвазии с другой.

Анализ изменений микробиоценоза кишечника в зависимости от возраста показал, что у детей основной группы у большей половины детей ($53,4 \pm 5,9\%$) выявлен выраженный дисбактериоз – IV степень, тогда как у детей дошкольного возраста (3-7 лет) IV степень дисбактериоза регистрировалась менее чем у трети детей – $30,8 \pm 6,5\%$, ($p < 0,01$). Полученные данные позволили выявить более выраженные изменения микробиотопа кишечника у детей, больных ХГВ школьного возраста по сравнению с детьми дошкольного возраста. Детям школьного возраста было характерно выявление дисбактериоза кишечника III и IV степени. Из УПМ чаще выявлялись гемолизирующий кокк – *Staphilococcus epidermidis* и протеи, а также трех- и четырехкомпонентные ассоциации УПМ. По-видимому, это связано с низкими компенсаторными возможностями организма детей школьного возраста, а также с нарушениями питания и ненадлежащей организованностью режима дня у данной категории детей.

Для выяснения роли давности патологического процесса в печени в формировании микробиологических изменений кишечника у детей, больных ХГВ с сопутствующим лямблиозом, в настоящей работе проведено изучение частоты встречаемости дисбактериоза, качественный и количественный анализ микробиоценоза кишечника в зависимости от длительности заболевания. Анализ частоты встречаемости дисбактериоза кишечника в зависимости от давности заболевания показал, что дисбактериоз II степени выявлялся в основном

при давности заболевания до 3-х лет в 50,0% случаев из 36 детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза. Тогда как при сроке заболевания 3 - 5 лет – регистрировался у 6 (15,0%) детей, свыше 5-лет – только у 3 (6,1%) больных, $p < 0,001$. Почти с одинаковой частотой выявлялся дисбактериоз III степени при всех давностях заболевания – 30,6%, 40,0% и 37,0% соответственно, $p > 0,05$. Выявляемость выраженного дисбактериоза IV степени увеличивалась с нарастанием длительности заболевания (19,4%, 45,0%, 55,1% соответственно), $p < 0,001$.

Результаты собственных исследований, согласно которым рельефно выделяется роль нарушений микробиоценоза кишечника в патологии печени, послужили основанием для разработки тактики лечения детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза, с учетом выявленных нарушений микрофлоры кишечника.

В настоящее время весьма проблематичным остается вопрос выбора оптимального биопрепарата, в связи с огромным арсеналом лекарственных средств на фармацевтическом рынке, применяемых для коррекции дисбактериоза кишечника. Согласно нашим исследованиям, эффективность существующих методов лечения дисбаланса микроэкологии кишечника составляет всего 62,2%. Учитывая этот факт, а также отмечаемое в последнее время характерное развитие резистентности микробиоты к биопрепаратам [1;8], перед нами встал вопрос поиска новых диагностических методов, позволяющих в короткие сроки и целенаправленно с максимальным эффектом осуществлять выбор биопрепарата в лечении дисбактериоза у детей, больных ХГВ. В связи с этим, разработка метода, обеспечивающего выбор оптимального препарата с учетом индивидуальной чувствительности организма больного, а также установление закономерности в эффективности различных по составу биопрепаратов требует своего решения.

Для определения чувствительности лимфоцитов к биопрепаратам использован метод “нагрузочный” тест *in vitro* для выбора биопрепарата (Патент UZ IAP 04570, 2012). В данном методе предусмотрено проведение оценки функциональной активности Т-лимфоцитов в реакции Е-розеткообразования *in vitro* в инкубации с пробиотиком, что позволило с учетом индивидуальной чувствительности организма в каждом конкретном случае выбрать эффективный биопрепарат. В качестве контроля определялось содержание Е-розеткообразующих клеток (Е-РОК) в плазме крови у этих же больных без стимуляции препаратов. Высчитывалось количество стимулированных клеток (КСК) на основании разницы количества Е-РОК между опытной и контрольной пробой. Согласно методу, нами разработаны 3 типа реакции:

1-тип реакции – гиперэргический, увеличение количества Е-розеткообразующих лимфоцитов опытной пробы выше 5% при добавлении препаратов по сравнению с контрольной пробой, то есть, сохранная способность образовывать Е-розетки под влиянием препаратов. Этот тип реакции свидетельствует о *высокой чувствительности* к данному препарату;

2-тип реакции - гипоэргический, снижение количества Е-розеткообразующих лимфоцитов опытной пробы ниже 5% при добавлении препаратов по сравнению с контрольной пробой, то есть, снижение способности образовывать Е-розетки под влиянием препаратов. Гипоэргический тип указывает на *низкую чувствительность* к препаратам;

3-тип реакции - без изменений, т.е. отсутствие разницы между опытной и контрольной пробой, что свидетельствует об *отсутствии чувствительности* к данному препарату.

Объектом исследования служила периферическая кровь 75 больных детей больных ХГВ с сопутствующим лямблиозом. Анализ исследований проводился в зависимости от степени выраженности нарушений микробиотопа кишечника, который подразделялся на 3 группы: II, III и IV степень дисбактериоза кишечника. Каждая группа включала по 25 больных детей аналогичного возраста.

Использовались биопрепараты с различным (по количеству и качеству) составом биокультур, часто применяющиеся в детской практике: Бифилак-иммуно (Pharmaxx International, Дания), Лакто-С (GMP, Грузия) и Наримакс-плюс (ООО-Витамакс-Е, Ереван).

Нами выявлена взаимосвязь между состоянием функциональной активности Т-лимфоцитов и выраженностью дисбактериоза кишечника у детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза. Увеличение степени нарушений микробиоценоза кишечника характеризовалось снижением способности лимфоцитов к Е-розеткообразованию, что свидетельствовало о несостоятельности рецепторной направленности Т-лимфоцитов к изучаемым препаратам и о частичной утрате специфической реактивности и перераспределении типов реакции. При сравнительном анализе в тесте *in vitro* с добавлением биопрепаратов, частота положительного результата составила: Бифилак-иммуно 68,7%, Лакто-С 38,7% и Наримакс-плюс 30,0% случаев. В связи с этим, проведённые нами исследования позволили среди изучаемых групп биопрепаратов выделить Бифилак-иммуно, обладавший высокой Е-розеткообразовательную способностью при различных степенях дисбактериоза кишечника.

Следующим этапом исследования явилась оценка эффективности применения антипаразитарных препаратов различных

фармакологических групп на фоне базисной терапии у детей с сочетанной HBV+G.Lambliа инфекцией.

Сравнительный анализ применения противоямблиозной терапии у 125 детей с сочетанной HBV+G.Lambliа инфекцией с использованием антипаразитарных препаратов различных фармакологических групп: Альбендазол (Зентел) – у 40 больных, Нифурател (Макмирор) – у 45 больных и Метронидазол (Трихопол) – у 40 больных показал, что использование Нифуратела оказывало более эффективное влияние на течение ХВГ по сравнению с препаратами Альбендазол и Метронидазол. Критериями оценки эффективности лечения были: клиническая, биохимическая и паразитологическая элиминация по окончании курса лечения. Так, клинически 91,1% детей (против 52,5% и 72,5% соответственно, $p < 0,05$) ответили положительно, что нашло отражение в улучшении самочувствия детей, прекращались жалобы на повышенную утомляемость, слабость, тошноту, боли в животе, урчание, восстанавливался аппетит. У детей, имевших иктеричность кожи и склер, таковые исчезали у большинства больных (77,7%, $p < 0,05$). Нивелировались явления метеоризма, расстройства стула. Отчетливо уменьшалась выраженность гепатоспленомегалии ($p < 0,05$ к группам сравнения). Выраженность внепеченочных признаков в виде пальмарной эритемы, сосудистых звездочек и венозных коллатералей на животе сохранялась только у 11,1% больных, что в 2,5 и 4,0 раза реже относительно детей, получивших соответственно препараты Альбендазол и Метронидазол (33,0% и 54,0% соответственно). В то же время, важно отметить, что применение Метронидазола сопровождалось побочными явлениями в виде гиперферментемии, увеличения размеров печени и т.д., что свидетельствовало о гепатотоксичности препарата. Причем, в большинстве своем это были дети с выраженной активностью ХВГ, что, по-видимому, исключает возможность рекомендовать его в лечении лямблиоза у данной категории детей. Наряду с этим, из симптомов, патогномичных для лямблиоза при ХВГ у детей, получивших Нифурател, достоверно чаще исчезали проявления бруксизма, тиков и гиперкинезов в виде погрызивания ногтей, сосания пальца и покусывания губ. Энурез не наблюдался ни у одного ребенка ($p < 0,05$). Кожные проявления в виде депигментации и гиперкератоза нивелировались у 76,6% детей, в остальных случаях (20,0%) сохранялась с тенденция к уменьшению визуальной выраженности. Ни у одного ребенка не отмечалось поражения красной каймы губ в виде заед и шелушения вокруг рта ($p < 0,05$). В группах сравнения патогномичные для лямблиоза симптомы, встречались значительно чаще, особенно среди детей, получивших Метронидазол (48,0%). Аналогичная картина

наблюдалась в динамике биохимических параметров. Так, в группе детей, получивших Нифурател, к концу лечения значений нормы достигали большинство биохимических показателей (АлАТ, АсАТ, общий билирубин, СМП, γ -глобулин и т.д.), что было достоверно относительно групп сравнения, где промежуточное положение занимали дети, получившие Альбендазол и последнее - дети, получившие Метронидазол. Изучение маркерного спектра HBV-инфекции показало, что в динамике изучаемых вирусных агентов хотя и отслеживалась положительная динамика, но статистически подтверждалась только в выработке антител к HBsAg (на 18,9%) и HBeAg (на 29,7%) у детей, получивших Нифурател, в других группах показатели находились на уровне стартовых значений. Это позволило заключить, что комплексная терапия не оказывала влияния на вирусную элиминацию, но в тоже время обладала иммуностимулирующим эффектом. Вместе с тем, изучение спектра лямблиозных маркеров показало высокую эффективность Нифуратела в эрадикации *G.lamblia*. После лечения, из всего спектра только у 4,4% больных выявлялся специфический антиген, который сочетался с цистными формами *G.lamblia* в осадочных компонентах фекалий методом микроскопии. На втором месте в элиминации *G.lamblia* оказался Метронидазол, где картина после лечения свидетельствовала об уменьшении числа больных с позитивным DNA-*G.lamblia* в крови до 7,5% (против 17,5% детей, получивших Альбендазол), в фекалиях – до 23,3% (против 46,7%, $p < 0,05$) и антигена в фекалиях до 25,0% случаев (против 40,0%, $p < 0,05$). Что касается копроскопии, то число больных с позитивным анализом (наличие трофозоитов) после лечения составило 5,0% (против 10,0%). В целом, эффективность Нифуратела в эрадикации лямблиозного агента составила 93,3%, что более чем в 1,5 и 2,8 раз превышало эффективность лечения Метронидазолом и Альбендазолом соответственно ($p < 0,05$).

Таким образом, противолямблиозная терапия детей, больных ХГВ, с включением антипаразитарного препарата Нифурател является менее гепатотоксичной и эффективной. При этом клиническая, биохимическая ремиссия и паразитологическая элиминация достигнута в 96,6%, 83,3% и 93,3% случаев соответственно, что более чем в 2,8 и 1,5 раз превышает эффективность лечения Альбендазолом и Метронидазолом.

Этапом завершения наших исследований явилась оценка эффективности применения противолямблиозной терапии с применением индивидуально выбранного высокочувствительного биопрепарата для коррекции нарушенного микробиоценоза кишечника у детей с ХГВ. Основную группу составили 50 детей, получившие на фоне базисной терапии выбранный в тесте *in vitro* высокочувствительный биопрепарат. Доза и длительность приема пробиотика определена с

учетом степени выраженности и характера дисбактериоза кишечника – от 1 до 3 месяцев. Другие 30 детей (контрольная группа) на фоне базисной терапии получили сухие бактериальные препараты: бифидум- и лактобактерин в общепринятых дозах в течение месяца. Противоямблиозная терапия входила в состав базисной терапии, которая осуществлялась препаратом Нифурател (Макмирор) в дозировке 15 мг/кг 2 раза в день в течение 7 дней, учитывая его малую гепатотоксичность по сравнению с другими препаратами. Оценка эффективности применяемой терапии проводилась по клиническим, биохимическим и бактериологическим данным.

Применение высокочувствительного биопрепарата на фоне базисной терапии оказывало существенное влияние на динамику основных клинических симптомов у детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза. Так, после проведенного лечения у детей с ХГВ основной группы, по сравнению с контрольной, достоверно реже регистрировались симптомы астенизации в виде утомляемость и слабости, а также головные боли, головокружения, нарушение сна ($p < 0,001-0,05$). Кожные покровы в виде бледности и сухости отмечались в 2,3 и 2,1 раза соответственно реже по отношению к контролю, $p < 0,001$. Положительная динамика выявлена и в проявлениях диспепсического синдрома. Такие симптомы, как снижение аппетита и обложенность языка регистрировались в 2,0 и 2,3 раза реже соответственно у детей основной группы ($p < 0,05$ и $p < 0,001$ относительно контроля). Боли в животе и метеоризм уменьшались в 2,3 и 2,6 раза соответственно, урчание в животе более 2,7 раза и расстройство стула в виде склонности к поносам и запорам встречалась в 2,8 раза реже ($p < 0,001$). Холестатический синдром был характерен больше для детей группы контроля, при этом субиктеричность кожных покровов после лечения встречалась в $20,0 \pm 7,3\%$ случаев, у основной группы этот показатель снизился до $12,0 \pm 4,6\%$ ($p > 0,05$). Жалобы на зуд кожи достоверно реже предъявляли больные основной группы ($p < 0,05$). Геморрагический синдром в виде носовых кровотечений после лечения достоверно реже (в 2,5 раза) встречался у детей основной группы ($p < 0,05$). Достоверных различий в кровоточивости десен и экхимозов в обеих исследуемых группах не выявлено, но отмечалась тенденция к снижению в основной группе в 1,4 и 1,2 раза. Выраженность внепеченочных признаков ХГВ в виде капиллярной сети и сосудистых звёздочек у детей основной группы снизилась в 1,5 раза ($p < 0,01$ относительно группы контроля), тогда как в динамике таких симптомов как пальмарная эритема и венозные коллатерали на животе достоверных различий между группами больных не выявлено, $p > 0,05$. Необходимо отметить, что после проведенной

терапии у детей основной группы также выявлены изменения размеров печени и селезёнки. Увеличение размеров печени свыше 3-х см достоверно реже (в 2,0 раза) выявлена у больных основной группы, в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$). В основной группе уменьшение размеров селезёнки регистрировалось в 1,9 раза чаще относительно группы контроля ($p < 0,01$).

Рассматривая параметры биохимического гомеостаза необходимо отметить, что все исследуемые показатели у детей основной группы после лечения значительно приблизились к показателям здоровых детей ($p < 0,02-0,001$). Дополнительное включение в терапию поликомпонентного пробиотика оказывало положительное влияние на динамику показателей синдрома цитолиза. Так, средний показатель АлАТ снизился в 2,2 раза ($p < 0,001$). После комплексной терапии отчетливо улучшалась белково-синтетическая функция печени, что проявлялось тенденцией к увеличению общего белка, альбуминов, фибриногена, протромбина в сыворотке крови. В показателях мезенхимально-воспалительного синдрома, таких как уровень гамма-глобулина и тимоловой пробы, отмечался параллелизм в изменениях после комплексной терапии у детей. При этом, уровень гамма-глобулина принимал тенденцию к снижению, однако оставался выше нормальных величин на протяжении всего периода наблюдения. Активация систем эндогенной детоксикации подтверждалась снижением уровня СМП после применения комплексной терапии ($p < 0,001$). Применение базисной терапии с включением монокомпонентного биопрепарата не выявило динамических изменений по отношению к значениям до лечения и норме.

При сравнительном анализе у обследованных детей на фоне использованной терапии наблюдались и изменения содержания АСЛ к различным антигенам. Содержание АСЛ к HBsAg у обследованных детей после проведенной терапии практически не изменилось и недостоверно отличалось от показателя до лечения ($p > 0,05$). По-видимому, коррекция дисбактериоза кишечника недостаточно влияет на содержание АСЛ к HBsAg.

У детей после терапии в обеих группах больных заметно снизилось содержание АСЛ к *G.lambliа* и достоверно отличалось от показателя до лечения, но между группами больных эти изменения оказались схожими ($p > 0,05$). Возможно, это связано с действием противоямблиозной терапии, которые получали обе группы больных.

Динамика изменений количественных и качественных изменений состава микрофлоры кишечника у детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза показала, что у больных основной группы после лечения количество нормального содержания бифидо- и лактобактерий в

пределах 10^9 - 10^{10} КОЕ/г отмечалось в 2,6 и 2,4 раза чаще по отношению к больным контрольной группы ($p < 0,01$; $< 0,001$ соответственно). Значительное снижение количества бифидо- и лактобактерий ($< 10^5$ КОЕ/г) выявлено в 3,7 и 3,1 раза реже соответственно ($p < 0,001$ к контролю). Обнаружение *E.coli* с нормальной ферментативной активностью регистрировалось достоверно больше (в 2,0 раза) у больных основной группы ($p < 0,01$ в сравнении с контролем). Количество лактозонегативного и гемолитического *E.coli* также снизилось в 1,5 и 2,9 раз соответственно, в сравнении с группой контроля ($p > 0,05$). Представители УПМ – *St. aureus* et *St.epidermidis* выявлены в 2,3 и 3,5 раза реже соответственно у детей основной группы, ($p < 0,05$). Протей не был обнаружен после проведенной терапии в основной группе, тогда как у больных группы контроля эти показатели практически не изменились ($p < 0,05$). Дрожжеподобные грибы рода *Candida* также уменьшились в 2,0 раза у детей основной группы ($p < 0,05$ к контролю). Обнаружение ассоциации УПМ заметно снизилось, исчезли трех- и четырехкомпонентные ассоциации у больных получавших выбранный в тесте биопрепарат ($p < 0,001$ в сравнении с контролем). Парные сочетания УПМ встречались почти в 2 раза реже, из которых наиболее значимым оказалось сочетание *Candida*+*Staphilococcus aureus*, $p > 0,05$. Таким образом, коррекция дисбиотических нарушений микробиоценоза кишечника у детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза привела к улучшению микрoэкологического статуса с заметным повышением представителей облигатной микрофлоры и снижением УПМ и их ассоциаций.

Для унификации применяемой терапии, клинико-лабораторные и микробиологические результаты анализировались и в период катамнестических наблюдений через 1, 3 и 6 месяцев после лечения.

Эффективность противолямблиозной терапии в динамике наблюдения определяли результаты диагностических тестов выявления лямблей: определение DNA *G.lambliа* и специфического антигена в фекалиях. Изучение спектра маркеров лямблиозной инвазии показало высокую эффективность комплексной терапии с биокоррекцией кишечного дисбактериоза с учетом чувствительности организма детей. Через 3 месяца после лечения только у 6,6% больных выявлялся специфический антиген *G.lambliа* в фекалиях методом ИФА. Анализ ПЦР на DNA *G.lambliа* не выявил ни одного положительного результата. Через 6 месяцев после проведенного комплексного лечения картина свидетельствовала об увеличении числа больных с позитивным антигеном в фекалиях до 10,3%, DNA *G.lambliа* в фекалиях – до 13,3%. Данное обстоятельство, по-видимому, можно объяснить тем, что не

проводилась полная санация семейных очагов против *G.lambliа*, и члены семьи могли бы быть источником повторного заражения.

После окончания лечения, у детей больных ХГВ принимавших определенный биопрепарат клиническая ремиссия была отмечена у 71,4% детей, тогда как после 3 месяцев терапии она снизилась до 1,7 раз ($p < 0,05$), через 6 месяцев снизилась ещё в 3,4 раза по отношению к показателям после лечения. Биохимическая ремиссия (нормализация АЛАТ, АсАТ) отмечалась у 62,9% больных. Через 3 месяца после терапии выявлялась в 1,4 раза ниже, через 6 месяцев также снизилась до 2,6 раз по отношению к показателям после лечения ($p < 0,05$). Микробиологическая ремиссия (улучшение состояния микробиоценоза кишечника) после лечения выявлена в 68,6% случаев, через 3 месяца после лечения обнаружена в 42,3% и через 6 месяцев этот показатель снизился до 21,0% и достоверно отличался от показателя после лечения ($p < 0,05$). Полученные результаты исследования выявили, что под влиянием индивидуально выбранного препарата на фоне базисной терапии у детей, больных ХГВ с лямблиозом кишечника в большей степени реализуется клинический и микробиологический ответ, сравнительно в меньшей степени – биохимический ответ.

Полученные данные в ходе представленного исследования свидетельствуют о реальных свойствах предложенной комплексной терапии, что позволяет удлинить период ремиссии заболевания, делает более позитивным прогноз течения ХВГВ у детей. Выбор индивидуальных и эффективных биопрепаратов с помощью «нагрузочного» теста *in vitro* позволяет избежать возможных побочных осложнений и нежелательных затрат при использовании неэффективных средств. Это дает основание рекомендовать проведение теста до назначения пробиотика с целью индивидуального подхода в каждом конкретном случае для правильной коррекции дисбактериоза кишечника, что будет способствовать благоприятному течению основного заболевания.

Таким образом, наши исследования позволили решить те задачи, которые были поставлены в начале работы. По имеющемуся клиническому материалу представляется возможным судить о механизмах нарушений микробиоценоза кишечника при лямблиозе, связанных с ними особенностях клинического течения ХГВ и некоторых метаболических сдвигах, а также об эффективности применения комплексной терапии. Применение выбранного с помощью «нагрузочного» теста *in vitro* биопрепарата с учетом чувствительности организма в комплексной терапии позволяет значительно повысить эффективность лечения и поддержание оптимального режима гомеостаза кишечника в условиях ХГВ у детей, реализующееся через стабилизацию

микробиоценоза кишечника. При этом, следует иметь в виду, что динамика клинико-биохимических, микробиологических показателей и диагностических тестов выявления *G.lamblia* свидетельствует о необходимости проведения повторных курсов терапии с биокоррекцией кишечника больным ХГВ с сопутствующим лямблиозом индивидуально подходя к каждому больному.

Подводя итог, можно заключить, что проведенные научные исследования продемонстрировали, что сочетанная вирусно-паразитарная инфекция вызывает более тяжелое поражение печени, в частности к нарушению состояния микрофлоры кишечника, и увеличивает риск развитие неблагоприятных исходов у данной категории больных детей. Нарушение состава кишечной микрофлоры неизбежно влечет за собой последовательное разворачивание целой цепи патологических реакций, которые в точках соприкосновения с патогенетическими звеньями ХГВ, в конечном итоге способствуют снижению общебиологической сопротивляемости и усугублению двух параллельно существующих процессов. Эти данные со всей очевидностью подчеркивают важность своевременной элиминации *G.Lamblia* с биокоррекцией кишечника у детей, больных ХГВ. При этом при выборе специфического противолямблиозного препарата необходимо учитывать его гепатотоксичность, биодоступность и эффективность.

Проведенные научные исследования по данной работе позволили разработать и предложить практическому здравоохранению программу диагностики и лечения лямблиозной инвазии у детей, больных ХГВ (Приложение), использование которой обеспечит реальную возможность стабилизации и регресса патологического процесса в печени, предупреждение неблагоприятных исходов, таких как ЦП и ГЦК, что в целом будет способствовать снижению детской инвалидности в Узбекистане.

ВЫВОДЫ

1. Комплексное обследование больных детей ХГВ позволило установить, что в структуре сопутствующей патологии встречаемость лямблиозной инвазии составила 32,5%.
2. Выявлены наиболее информативные лабораторные методы диагностики лямблиозной инвазии у детей, больных ХГВ: ПЦР – выявление DNA *G.lamblia* и иммунофлуоресценция – обнаружение специфического антигена *G.lamblia* в фекалиях.
3. Особенности клинического течения ХГВ на фоне лямблиоза кишечника у детей характеризовались стойким преобладанием

астеновегетативного, диспепсического синдромов, гепатоспленомегалии с акцентом развития быстрого прогрессирования патологического процесса в печени. При этом, условно-специфическими симптомами характерными для лямблиоза явились: депигментация кожи преимущественно на лице и плечах, гиперкератоз, заеды в углах рта, бруксизм, энурез, тики и гиперкинезы.

4. Ведущими биохимическими синдромами у детей, больных ХГВ с лямблиозом кишечника явились: эндотоксемия (95,5%), цитолитический (77,6%) и гепатопривный (69,2%).

5. Повышение содержания АСЛ к НВsAg и антигену *G.lamblia* у обследованных детей, указывает на определенную роль лямблиоза кишечника в развитии сенсбилизации и аутосенсбилизации организма. Для большинства детей больных ХГВ на фоне лямблиоза кишечника характерно незначительное выявление эозинофилии в крови (17,2%), что характеризует о недостаточной специфичности иммунного ответа организма.

6. Нарушение микробиоценоза кишечника у обследованных больных встречалось в 100% случаев с превалированием IV степени (41,6%), III степени (36,8%) и отсутствием I степени дисбактериоза кишечника.

7. Количественные и качественные изменения микрофлоры кишечника у детей с сочетанной вирусно-паразитарной инфекцией характеризовались повышением представителей УПФ, что выражалось избыточной колонизацией кишечника грибами рода *Candida* (58,4%), *Staphilococcus aureus* (27,2%) и *Staphilococcus epidermidis* (26,4%) на фоне снижения и/или отсутствия представителей облигатной микрофлоры - бифидо-, лактобактерий и кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью. Возникал так называемый грибково-стафилококковый симбиоз. Это свидетельствует о глубоких нарушениях в системе микробного симбиоза и снижении колонизационной резистентности у детей, больных ХГВ с лямблиозом кишечника.

8. Препаратом первого выбора в качестве специфического лечения лямблиоза на фоне ХГВ у детей предлагается Нифурател (Макмирор), учитывая его высокую безопасность (меньшая гепатотоксичность) и эффективность в применении. Так, клиническая, биохимическая ремиссия и паразитологическая элиминация достигнута в 96,6%, 83,3% и 93,3% случаев соответственно, что более чем в 2,2 раза превышало эффективность лечения Альбендазолом и Метронидазолом.

9. С целью коррекции дисбактериоза кишечника у детей больных ХГВ с

сроки (1-2 дня) проводить специфическую коррекцию микрофлоры кишечника.

10. Выявлена взаимосвязь между состоянием функциональной активности Т-лимфоцитов и выраженностью дисбактериоза кишечника у детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза, что выражается прямо пропорциональным снижением количества Е-РОК по мере выраженности дисбактериоза кишечника и свидетельствует о несостоятельности рецепторной направленности Т-лимфоцитов к изучаемым препаратам.

11. У детей больных ХГВ с лямблиозом наиболее чувствительным биопрепаратом в наших наблюдениях в тесте *in vitro* явился Бифилак-иммуно (62,7%), который выгодно отличался качественным и количественным составом от Лакто-Г (48,0%) и Наримакс-плюс (38,7%), $p < 0,05$.

12. Использование теста *in vitro* позволило сократить сроки коррекции *ДК* и повысить эффективность лечения детей, больных ХГВ с лямблиозом на 40,1%. При этом, развитие клинической, биохимической и микробиологической ремиссии было достигнуто в 76,5%, 64,4% и 62,0% соответственно ($p < 0,01$).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдумаджидова Ш.А., Ахмедова М.Д. Лямблиоз у детей. // Инфекция, иммунитет и фармакология. - Ташкент, 2006. - №2. - С.114-115.
2. Абдурахманов Д.Т. Противовирусная терапия и регресс фиброза печени при хроническом гепатите В: обзор, научное издание. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - Москва, 2010. - №1. - С.14-20.
3. Абдурахманов Д.Т., Русских А.В. Внепеченочные проявления хронической HBV-инфекции. //Клиническая фармакология и терапия. – 2013.-№12 (1).-С.18-22.
4. Абидов А. Б., Анваров Ж. А., Имамова И. А., Зупарова Н. Х. Сурункали вирусли гепатит В лямблиоз билан биргаликда кечишида айрим клиник-лаборатор ўзгаришлар тахлили: научное издание. // Новое в эпидемиологии, диагностике и лечении инфекционных заболеваний: научно-практическая конференция (сборник тезисов) . - Ташкент, 2012. - С.19-20.
5. Абидов А.Б. Клинико-патогенетическая характеристика реконвалесценции острого вирусного гепатита В на фоне лямблиоза и некоторые аспекты фармакокорректирующей терапии. // Автореф. Дис. канд. мед. наук.- 2008. –Ташкент.- 23с.
6. Абидов А.Б., Печеницына Т.В. Клинико-иммунологические показатели в периоде реконвалесценции острого вирусного гепатита В с сопутствующим лямблиозом кишечника: научное издание. // Журн. теоретич. и клинич. медицины. - Ташкент, 2006. - №3. - С.84-87.
7. Агаева С.Г. Клинико-лабораторная характеристика хронического гепатита В на фоне лямблиоза у детей в условиях Дагестана. Дисс. канд... мед. наук.- Санкт-Петербург.-2009.-126с.
8. Агафонова Е.В., Долбин Д.А., Куликов С.Н., Тюрин Ю.А. Современные аспекты диагностики лямблиоза у человека. // Русский медицинский журнал. – 2008. – 17(16). – С.146-149.
9. Анохин В.А., Гумерова А.А. Вирусные гепатиты в структуре перинатальных инфекций. // Росс. педиатр. журнал.-2002.-№2.- С.32-34.
10. Антонова Е.А., Бандурина Т.Ю. Проблемы лабораторной диагностики лямблиоза и пути их решения: научное издание. // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: Сб. матер. 9-го симп. (15-17 мая 2002 г., СПб.). - Москва, 2002. - С.216-218.
11. Апросина З.Г., Серов В.В. Патогенез хронического гепатита В //Архив патологии.-2001.- №4.- С.58-61.
12. Апросина З.Г., Серов В.В. Хронические вирусные гепатиты. М. Медицина.- 2002. - 367с.

13. Ардатская М.Д., Дубинин А.В., Минушкин О.Н. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения. // Тер. архив.- 2001.- №2.- С.67-72.
14. Арипов А.Н., Фесенко Л.М., Ахунджанова Л.Л., Арипов О.А. Патогенетическая терапия хронических вирусных гепатитов : научное издание // Достижения, проблемы и перспективы охраны здоровья детей и подростков: Материалы Республиканской научно-практ. конференции. 25 марта 2010. - Ташкент, 2010. - С.174.
15. Арямкина О.Л. Клинические аспекты хронических вирусных гепатитов В, С и В+С. // Рос. мед. журн. - Москва, 2006. - №4. - С.8-10.
16. Аслонова И.Ж., Жабборова З.Б., Бахранова И.О., Тухтаева Д.М., Мирзаева Д.Б. Действие лямблиозной инвазии на моторную функцию желчного пузыря. // Актуальные проблемы диагностики, лечения и медицинской реабилитации заболеваний внутренних органов: Тез. республ. науч.-практ. конф. 20-21 сентября 2007. - Ташкент, 2007. - С.111-112.
17. Асратян А.А., Каражас Н.В., Казарян С.М. с соавт. Инфицированность вирусами гепатитов В и С больных с оппортунистическими инфекциями. //Эпидемиол. инф. бюл. – 2013. – № 3. – С.28–30.
18. Ахмедова М.Д., Мадримов З.Х., Бектимирова М.Т. Клинические проявления лямблиозной инвазии у взрослых: научное издание. // Инфекция, иммунитет и фармакология. - Ташкент, 2004. - №1. - С.78-81.
19. Ахмедова М.Д., Саипов Ф.С. Опыт применения препарата Зентел (альбендазол) при комплексном лечении лямблиоза. // Инфекция, иммунитет и фармакология. - Ташкент, 2006. - №2. - С.14-16.
20. Баликина В.Ф., Орехова Е.Е. Клиническое значение определения вирусной нагрузки при хронических гепатитах В и С у детей. // Детские инфекции.- 2011. - №4. - С.20-25.
21. Бандурина Т.Ю., Кнорринг Г.Ю. Лечение лямблиоза и его возможных аллергических проявлений у детей: научное издание. // Аллергология. - Санкт-Петербург, 2004. - №2. - С.62-64.
22. Бандурина Т.Ю., Кнорринг Г.Ю. Проблемы диагностики и лечения лямблиоза у детей. – TERRA MEDICA. – № 4. – 2003. – С.23-27.
23. Бандурина Т.Ю., Самарина В.Н. Лямблиоз у детей. // Москва, 2002. – 40с.
24. Баранов А.А., Каганов Б.С., Учайкин В.Ф. и др. Диагностика и лечения хронических вирусных гепатитов В, С и Д у детей. //Вопросы современной педиатрии.-2004.-№1.-С.16-28.

25. Барановский А.Ю., Кондрашина Э.А. Дисбактериоз кишечника. Изд. 3-е. Санкт-Петербург, 2007. - 204 с.
26. Бельмер С.В. Лямблиоз у детей. // Русский медицинский журнал.- 2004.- №3(12).-С.141-144.
27. Бельмер С.В. Метаболические эффекты пребиотиков: взгляд педиатра. // Вопросы детской диетологии. -2015.-№3.- С.33-35.
28. Береза Н.Н. Проблемы дисбактериоза кишечника и его коррекции // Гастроэнтерология. – 2000. – Вып. 31. – С.432-435.
29. Бехтерева М. Лямблиоз: конспект врача.// Медицинская газета. - М., 2011. - №89 (18 ноября). - С.9.
30. Бехтерева М.К., Луппова Н.Е., Корниенко Е.А, Минина С.Н. и др. Рабочий протокол диагностики и лечения лямблиоза у детей. // Вопросы детской диетологии.- 2013.- №6.- С.72-76.
31. Бондаренко В.М., Воробьев А.А. Дисбиозы и препараты с пробиотической функцией. ЖМЭИ, 2004.- №1.- С.84-92.
32. Бондаренко В.М., Грачева Н.М., Мацулевич Т.В., Воробьев А.А. Микроэкологические изменения кишечника и их коррекция с помощью лечебно-профилактических препаратов. // Росс. журн. гастроэнт., гепатол., колопр. – 2003.- Приложение №20. - С.66-76.
33. Бондаренко В.М., Лиходед В.Г., Яковлев М.Ю. Определение эндотоксина грамотрицательных бактерий в крови человека // Журн. микробиол. 2002.- №2.- С.83-89.
34. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клиничко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. Москва, «ГЭОТАР-Медиа».- 2007.- 300с.
35. Бронштейн А.М., Токмалаев К.М. Паразитарные болезни человека: протозоы и гельминтозы. – Москва: Издательство Российского университета дружбы народов, 2002.
36. Бударина Н.А., Белая О.Ф., Чуланов В.П. Характеристика показателей клеточного иммунитета у детей, больных острым вирусным гепатитом А. // Тер. архив, 2013. - № 11. - С.31-35.
37. Буеверов А.О., Богомоллов П.О. Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита: обоснование, эффективность, безопасность // Тер.архив. – 2007. – Т.79.- №8.- С.88-92.
38. Булатова Е.М., Богданова Н.М. Значение кишечной микробиоты и пробиотиков для формирования иммунного ответа и здоровья ребенка. // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Том 9. – №6. – С.37-44.
39. Булатова Е.М., Богданова Н.М., Лобанова Е.Ф., Габруская Т.В. Кишечная микробиота: современные представления. // Педиатрия .- 2009.- том 87.- №3.- С.104-110.

40. Буторова, Л.И., Калинин А.В. О возможности коррекции нарушения кишечного микробиоценоза лактулозой. // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.-2001.- №1.- С.79-83.
41. Василенко В.В. Дисбактериоз - синдром раздраженного кишечника: эссе-анализ проблемы // РЖГГК. - 2000.- №6.- С.10-13.
42. Васнева Ж.П., Комарова М.В., Ткаченко Е.И. Использование иммуноферментного метода с целью диагностики лямблиоза у пациентов с кожными проявлениями. // Клиническая лабораторная диагностика. - Москва, 2009. - №3. - С.49-53.
43. Воеводин Д.А., Розанова Г.Н., Стенина М.А. Дисбактериоз и иммунопатологический процесс. //Журн. микробиол.-2005.-№2.-С.89-92.
44. Воеводин Д.А., Розанова Г.Н., Стенина М.А. и др. Роль дисбактериоза в формировании хронической инфекционной патологии у детей. // Журн. микробиол.-2001.-№6.-С.88-93.
45. Волошина Н.Б. Большаков В.М., Паикова Л.Ю. Эффективность Энтерофурила в лечении лямблиоза: научное издание. // Инфекционные болезни. - Москва, 2018. - №2. - С.85-87
46. Воробьев П.А., Чуланов В. П., Телегина И. В., Борисенко О. В. Анализ воспринимаемой ценности при реализации стратегии лечения больных хроническим гепатитом В препаратом энтекавира : научное издание. // Инфекционные болезни. - Москва, 2021. - №3. - С.5-12.
47. Гаврилин Т.В., Киселева Н.В., Нечет В.А. Актуальные вопросы диагностики лямблиоза у больных аллергодерматозами. // Актуал. вопр. инфекционной патологии: Сб. ст., посвящ. 40-летию инфекц. отд. клиники Челябинской гос. мед. академии. - Челябинск, 2001. - С.16.
48. Галимова С.Ф., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Современные подходы к лечению больных хроническим гепатитом В: обзор. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - Москва, 2009. - №3. - С.13-20.
49. Гардеробова Л.В. Эпидемиологическая и клинико-лабораторная характеристика вирусных гепатитов в сочетании с лямблиозом у детей. Дисс. Канд....мед. наук.- Санкт-Петербург.- 2006.
50. Гариб Ф.Ю., Гурарий Н.И., Ю.И.Афанасьев и др. Клиническая ценность определения антигенсвязывающих клеток у больных брюшным тифом и другими заболеваниями. // Методические рекомендации. – Ташкент.- 1983.- 9с.
51. Горячева Л.Г., Шилова И.В., Харит С.М. Течение хронического гепатита В у детей, рожденных от матерей с НВ-вирусной инфекцией. // Детские инфекции.-2015.-Том 14.- №2.-С.22-25.

52. Гранитов В.М., Хорошилова И.А. Классификация кишечного дисбактериоза. // Успехи современного естествознания.-2002.- №3.- С.6-10.

53. Гранитов В.М., Хорошилова И.А., Шабанова С.В. Нарушение микробиоценоза кишечника у больных парентеральными вирусными гепатитами. // Эпидемиология и инфекционные болезни.- 2002.- №6.- С.30-32.

54. Грачева Н.М., Малышева Н.А., Аваков А.А. и др. Клинико-лабораторная эффективность пробиотика Энтерол у больных с острыми кишечными инфекциями вирусно-бактериальной природы и хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, ассоциированными с дисбактериозом кишечника. // Инфекционные болезни.- 2008.- Том 6.-№3.-С.91-97.

55. Гриневич В.Б., Захаренко С.М., Осипов Г.А. Принципы коррекции дисбиозов кишечника // Лечащий врач. – 2018. - №6. – С.6-9.

56. Гриневич В.Б., Успенский Ю.П., Добрынин В.М., Захарченко М.М., Богданов И.В. Клинические аспекты диагностики и лечения дисбиоза кишечника в общетерапевтической практике. – Санкт-Петербург, 2003. – 36с.

57. Громова Н. И. Эффективность противовирусной терапии больных хроническим гепатитом В: научное издание. // Инфекционные болезни. - Москва, 2018. - №1. - С.15-20.

58. Гунякова В.К. Вирусный гепатит В у детей: клинико-эпидемиологические и социальные аспекты // Рос. психиатр. журн. - Москва, 2005. - №3. - С.21-26.

59. Гурбанова Э.В. Микробиоценоз кишечника и особенности иммунного ответа у детей, больных паразитозами // Детские инфекции. – 2010. - №2. – С.34-37.

60. Гурова М.М. Применение пробиотических препаратов для оптимизации лечения хронических гастродуоденитов у детей и подростков. // Педиатрия.-2010.-Том 89.-№2.-С.81-85.

61. Даминов Т.А. Достижения ученых Узбекистана в решении актуальных проблем диагностики и лечения вирусных гепатитов В и С у детей. //Ozbekiston tibbiyot Jurnalı. – 2003. – № 6. – С.18–24.

62. Денисов М.Ю. Лямблиоз у детей. Клиника, диагностика и реабилитация. // Методические рекомендации, Новосибирск, 2002.- 28с.

63. Дмитриева Т.Г. Хронические вирусные гепатиты у детей Якутии. // Инфекционные болезни. - Москва, 2009. - №2. - С.66-68.

64. Дубовская М.И., Мухина Ю.Г., Нетребенко О.К. Пробиотики и формирование микробиоценоза у детей первого года жизни. // Лечащий врач.- 2003. -№ 5. - С.58-60.

65. Дудина К.Р., Знойко О.О. Динамическое определение количественного содержания HBsAg в крови в сопоставлении с уровнем вирусной нагрузки у пациентов с хронической HBV-моноинфекцией: научное издание. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - Москва, 2011. - №4. - С.37-42.

66. Ермакова Л. А., Пшеничная Н.Ю., Амбалов Ю.М., Черникова Е.А. Оценка эффективности многократного копрологического исследования для диагностики лямблиоза: научное издание. // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - Москва, 2017. - №4. - С.32-34.

67. Ершова И.Б., Коваленко И.В., Дворядкина Л.В., Матаева Н.В. Коррекция дисбактериоза кишечника в комплексном лечении гепатитов у детей. // Современная педиатрия.- 2006.-Том 2.-№11.- С.1-4.

68. Ефимов Б.А., Володин Н.Н., Кафарская Л.И. и др. Характеристика микроорганизмов, колонизирующих кишечник человека. // Микробиология, эпидемиология и иммунобиология. - 2002.- №5.- С.98-103.

69. Ефремова О.С., Вознесенский С.Л., Кожевникова Г.М. Применение нуклеозидного аналога телбивудина в лечении хронического гепатита В: обзор: научное издание. // Инфекционные болезни. - Москва, 2011. - №3. - С.63-67.

70. Жданов К.В. С чего начинать лечение хронического гепатита В?: научное издание. // Клиническая фармакология и терапия. - Москва, 2012. - №1. - С.5-10.

71. Журавлева Т.В., Нечет В.А., Марачев С.И. и др. Клинико-микробиологические и иммунологические нарушения у больных со смешанной формой лямблиозной инфекции. // Актуал. вопр. инфекционной патологии: Сб. ст., посвящ. 40-летию инфекц. отд. клиники Челябинской гос. мед. академии. - Челябинск, 2001. - С.74-75.

72. Закиров И.Г. Дисбактериоз кишечника при хронических вирусных гепатитах. – Казань, 2003. – 86с.

73. Закиров И.Г. Микроэкология толстого кишечника при хронических вирусных гепатитах. //Казанский медицинский журнал. – 2002.-№1.-С.38-40.

74. Залипаева Т.Л. Клинические проявления лямблиозной инфекции у детей // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2002. – №3. – С.29-32.

75. Залипаева Т.Л. Распространение лямблиоза в г. Перми. // Мед. паразитология и паразитарные болезни. - Москва, 2002. - №1. - С.35-36.

76. Запруднов А.М., Мазанкова Л.Н. Микробная флора кишечника и пробиотики. М., 2001. - 32 с.

77. Запруднов А. Протозойные болезни кишечника у детей: конспект врача. // Медицинская газета. - Москва, 2020. - №49. - С.8-9.
78. Запруднов А.М. Лямблиоз в детском возрасте. // Медицинская сестра. - Москва, 2008. - №3. - С.7-10.
79. Захарова И.Н., Ардатская М.Д., Свинцицкая В.И., Сугян Н.Г., Елезова Л.И., Гадзова И.С. Метаболическая активность кишечной микрофлоры у детей на фоне применения синбиотика, содержащего *Bifidobacterium* BB-12, *Lactobacillus acidophilus* LA-5 и фруктоолигосахарид. // Педиатрия. – 2011. – Том 90. – №3. – С.118-124.
80. Захарова И.Н., Коровина Н.А., Зайденварг Г.Е., Еремеева А.В., Катаева Л.А. Коррекция относительной панкреатической недостаточности у детей с синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке. // Вопросы практической педиатрии. – 2009. – Том 4. - №2. – С.2-7.
81. Захарченко М.М. Диагностика и коррекция нарушений кишечного микробиоценоза у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки неосложненного течения: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2003. - 20с.
82. Захидова Н.А. Вопросы распространения патогенеза, клиники, диагностики и лечения лямблиоза и контактных гельминтозов: обзор. // Вестник врача общей практики. - Самарканд, 2007. - №2. - С.65-66.
83. Ибадова Г.А. Оптимизация диагностики и терапии лямблиоза: научное издание. // Инфекция, иммунитет и фармакология. - Ташкент, 2010. - №3-4. - С.22-24.
84. Ибадова Г.А., Бадалова Н.С., Набиева Ш.А., Атабекова Ш.Р. и др Эффективные методы диагностики и лечения лямблиоза у детей. // Проблемы биологии и медицины. - Самарканд, 2009. - №3. - С.137-138.
85. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. // Руководство для врачей . 2-е изд., испр. и доп. – Москва: Изд. Дом «М-Вести», 2005. - 536с.
86. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Клиническая гепатология сегодня и завтра. //РЖГГК. – 2002. – Т. 12. - №1. – С.4-9.
87. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Настоящее и будущее клинической гепатологии // Рус. мед. журн. 2002. - Т.4, № 1. - С.13-15.
88. Ивашкин В.Т., Герман Е.Н., Маевская М.В. Скрытая инфекция вирусом гепатита В. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колонопроктологии. – 2008. - №2. – С.4-10.
89. Ивашкин В.Т., Денисов Н.Л. Местный иммунитет и микробиоценоз при заболеваниях кишечника. // РЖГГК.- 2019.- №6.- С.11-15.

90. Ивашкин В.Т., Маммаев С.Н., Буеверов А.О. Взаимодействие вирусов гепатитов В и С с клетками иммунной системы макроорганизма (обзор литературы). // Клиническая лабораторная диагностика.- 2001.- № 7.- С.45-48.
91. Ивашкин В.Т., Морозова М.А., Маевская М.В. Основные причины лихорадки у пациентов с нарушением функции печени //РЖГГК. №1. – 2010. – С.21-29.
92. Ивашкина Н.Ю. Оригинальный отечественный пробиотик аципол: молекулярно-биологические и метаболические характеристики. // РЖГГК. – 2009.-№2.- С.58-64.
93. Ильенкова А.А., Крель П.Е. Клинико-морфологическая характеристика внепеченочных проявлений HBV-инфекции. //Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001. – № 3. – С.11–18.
94. Иноятова Ф.И. Хронические вирусные гепатиты у детей – монография.- изд. Ибн Сино. – Ташкент, 1998.- 102 с.
95. Иноятова Ф.И. Хронические вирусные гепатиты у детей. //Автореф. дис... докт. мед. наук. – 1999. – 33 с.
96. Иноятова Ф.И., Абдумаджидова Ш.У. Хронический вирусный гепатит дельта у детей - Ташкент: Изд. «Шарк», 2006.- 288с.
97. Иноятова Ф.И., Абдумаджидова Ш.У., Абдуллаева Ф.Г. Хронические вирусные гепатиты у детей. //Сборник тезисов. – Ташкент. – 2004. – С.439–440.
98. Иноятова Ф.И., Абдумаджидова Ш.У., Иногамова Г.З. с соавт. Хронические вирусные микст-гепатиты у детей. //Метод. рекомендации. – Ташкент, 2006. – 22 с.
99. Ириков О.А. Оценка информативности методов лабораторной диагностики лямблийной инфекции. // Медицинская паразитология. – 2008. - №2. – С.22-25.
100. Исламова Ж.И., Сыров В.Н., Хушбактова З.А., Осипова С.О. Сравнительная эффективность экдистена и метронидазола в лечении лямблиоза: научное издание. // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - Москва, 2010. - №2. - С.14-17.
101. Камалова А.А., Зинкевич О.Д., Хуснуллина Г.А., Сафина Н.А. Эндотоксемия и дисбактериоз кишечника у детей с желчекаменной болезнью. // Российский педиатрический журнал.-2010.-№5.-С.26-29.
102. Касаткина Н.М., Ильина Н.А. Оценка экологических параметров микробиоты кишечника практически здоровых людей и гастроэнтерологических больных при инвазии *Lambliia intestinalis*. // Фундаментальные исследования. – 2008. – № 1 – С.106-107.
103. Катаева Л.В., Степанова К.Б. Возрастные особенности дисбиоза толстого кишечника при лямблиозной инвазии: научное

издание. // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - Москва, 2011. - №1. - С. 7-10.

104. Киргизов И.В., Смирнов И.Е., Гусев А.А., Задкова Г.Ф., И.А.Шишкин. Особенности изменений микробиоценоза толстой кишки, системы гомеостаза и иммунитета у детей с болезнью Гиршпрунга. // Российский педиатрический журнал. – 2009. - №4. –С.32-35.

105. Конаныхина С.Ю., Сердюк О.А. Эффективность и перспективы применения нифуратела в терапии лямблиоза у детей. // Вопросы современной педиатрии.- 2005.- 4 (5).- С.2-4.

106. Конаныхина С.Ю., Сердюк О.А., Степанова И.И. Моноклональные антитела к антигену лямблий для копродиагностики лямблиоза. // Вопросы современной педиатрии.- 2005.- №4.- прилож. 1.- С. 648.

107. Копанев Ю.А., Алешкин В.А. Дисбактериоз кишечника и дисбиотические реакции у детей. // Педиатрия, 2002. № 6. - С.100-103.

108. Копанев Ю.А., Соколов А.Л. Дисбактериоз кишечника: микробиологические, иммунологические и клинические аспекты микрoэкологических нарушений у детей. Москва.- МНИИ педиатрии и детской хирургии. - 2002.- С.104-106.

109. Корниенко Е.А., Дроздова С.Н., Калинина Н.М., Чиненова Л.В. Современное течение лямблиоза у детей // Медицинский вестник. – 2008. - №15(442). – С.16-17.

110. Корниенко Е.А., Минина С.Н., Фаина С.А., Калинина Н.М., Суворов А.Н. Диагностика и лечение лямблиоза у детей // Инфекционные болезни. - 2009. – Том 7. - №1. – С.43-48.

111. Корниенко Е.А., Минина С.Н., Фаина С.А., Лобода Т.Б. Клиника, диагностика, и лечение лямблиоза у детей // Педиатрическая фармакология. – 2009, том 6, №4, С.2-7.

112. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Зайденварг Г.Е., Коробова Л.А, и др. Лямблиоз у детей: проблема диагностики и выбора терапии//Русский медицинский журнал.-2006.- №2- С.36-48.

113. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Малова Н.Е. Диагностика и лечение лямблиоза у детей. // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. - Москва, 2005. - №1. - С.38-41.

114. Крамарев С.А. Лямблиоз (клиническая лекция) // Современная педиатрия. – 2005. – № 4. – С.161-164.

115. Куимова И.В. Клинико-патогенетические аспекты патологии органов пищеварения и аллергодерматозов у детей с лямблиозной инвазией. // автореф. дисс. . д.м.н.-2003.-С. 5-21

116. Куропатенко М.В., Бандурина Т.Ю., Безушкина Н.А., - Паразитозы, лямблиоз и аллергические заболевания в детском возрасте. // Русский медицинский журнал. 2003 - Том 11. - №3. -С. 143-146.

117. Кучерявый Ю.А., Стукова Н.Ю., Ахтаева Н.Л. Хронический гепатит, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома – звенья одной цепи. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2012.-№5.-С.3-11.

118. Кучумова С.Ю., Полуэктова Е.А., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Физиологическое значение кишечной микрофлоры. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колонопроктологии. – 2011. – №5. – С.17-27.

119. Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Бехтерева М.К., Тихомирова О.В. Детские инфекции на современном этапе: проблемы и пути их решения. // Журнал инфектологии. – 2003. –Том 1.- №1. – С.23-29.

120. Лопаткина Т.Н. Новое в лечении хронических вирусных гепатитов //Лечащий врач.-2007.-№1.- С.61-64.

121. Лягина И.А., Корнева Т.К., Головенко О.В., Веселов А.В. Характеристика кишечной микрофлоры у больных язвенным колитом. // РЖГГК.- 2008.- №2.- С.48-54.

122. Лямблиоз у детей. Методические рекомендации /Н.И. Зрячкин, Ю.С. Цека, Т.Ю. Гроздова и соавт. – мет. рек. Саратов, 2002. – 24с.

123. Мадримов З.Х., Маматкулов И.Х. Лямблиоз касаллигининг клиник-иммунологик ва эпидемиологик тахлили. //Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2005. - №3. – С.92-94.

124. Мадримов З.Х. Лямблиоз хасталиги билан огриган катта ёшли беморларда ичак лямблиознинг клиник-микробиологик тавсифи: тиббиёт фанлари номзоди диссертация. – Тошкент: ЭМЮКИТИ.- 2007. - 126 б.

125. Мадримов З.Х., Ахмедова М. Д. Лямблиоз билан касалланган беморлар йўгон ичаги микрофлораси холати: научное издание. // Инфекция, иммунитет и фармакология. - Ташкент, 2011. - №4-5. - С.183-185.

126. Мадримов З.Х., Бахрамова Ф.М. E.COLI и бифидобактерии кишечника у больных лямблиозом в половом и возрастном аспектах. // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент.- Узфармсаннат. - 2000. - №3.-С.28-29.

127. Маевская М.В. Возможности применения пробиотиков в гастроэнтерологии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колонопроктологии. – 2009. - №6. – С.65-71.

128. Маевская М.В. Лечение хронических вирусных гепатитов. //Лечащий врач.-2005.-№2.-С.54-58.

129. Мазанкова Л.Н., Лыкова Е.А. Пробиотики: характеристика препаратов и выбор в педиатрической практике. // Детские инфекции.- 2004.- №1.- С.18-23.

130. Мазанкова Л.Н., Новокшенов А.А., Майкова И.Д. Микробиоценоз кишечника и иммунитет.- Детские инфекции.- 2007.- №1.- С.9-12.

131. Малаховский Ю.Е., Котович М.М. Хронические болезни печени у детей: взгляд через поколение //Педиатрия.-2005.-№3.-С.107-110.

132. Малкоч А.В., Бельмер С.В. Пребиотики и их роль в формировании кишечной микрофлоры // Педиатрия. – 2009. – С.111-115.

133. Малов В.А., Гюлазян Н.М. Микробиоценоз желудочно-кишечного тракта: современное состояние проблемы // Лечащий врач. - 2007.-№6.- С.10-12.

134. Маянский А.Н. Дисбактериоз: иллюзия и реальность. // Клин, микробиол. и антимикробная химиотерапия, 2002. Т.2. - № 2. -С.61-65.

135. Минина С.Н. Современные методы диагностики и лечения лямблиоза у детей. Автореферат дис. канд. мед. наук. СПб. - 2009.-22с.

136. Митрохин Д. Дисбактериоз: современный взгляд на проблему // Инфекции и антимикробная терапия.-2004.- № 5.-С.10 -19.

137. Мусабаев Э.И. Новые аспекты патогенетической терапии лямблиозов. // Medical express. Центральноеазиатский медицинский журнал для практ. врачей. - Т., 2004. - №4. - С. 30-31.

138. Мухамедов Н.Б., Иноятова Ф.И., Арипов О.А., Холимбетов Г. Эндотоксемия при хроническом вирусном гепатите В у детей и способы её снижения. // Клиническая лабораторная диагностика. - 2002. - №3. - С. 11-13.

139. Никитин И.Г., Сторожаков Г.И., Федоров И.Г. и др. Состояние кишечной микрофлоры у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом. // РЖГГК.-2002.- №5.- С.40-44.

140. Облокулов А.Р. Вирусли гепатит "В" лямблиоз билан кечган миксинфекциянинг клиник - иммунологик ва алергологик хусусиятлари: Дис. ... тиббиёт фанлари доктори. - УзРес ССВ, ЭМЮКИТИ – Тошкент.- 2008. - 237б.

141. Облокулов А.Р., Тухтаев А.А., Гулямов С.Б. Патогенетическое значение иммуноглобулина Е у больных вирусным гепатитом В на фоне сочетанного течения лямблиоза. // Реформирование санитарно-эпидемиологической службы: матер. науч. - практ. конф. - Ташкент, 2008. - С.123-125.

142. Одинцева В.Е., Александрова В.А. Методы диагностики и лечения глистно-протозойных инвазий у детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. // Детские инфекции.- 2010.- 9(2).- С.58-61.

143. Партина И.В., Кветная А.С., Бехтерева М.К., Железова Л.И. Нарушения микробиоценоза толстой кишки у детей при салмонеллезе,

ассоциированном с лямблиозом. // Детские инфекции. – 2011. - №4. – С.63-66.

144. Петухов В.А., Стернина Л.А., Травкин А.Е. Нарушения функций печени и дисбиоз при липидном дисстресс-синдроме Савельева: современный взгляд на проблему // Consilium medicum. – 2004. – Т.6. - №6. – С.406-409.

145. Пирогова И.Ю. Определение стадии фиброза и гистологической активности хронической HBV-инфекции с помощью интегральной оценки неинвазивных методов: научное издание. // Инфекционные болезни. - Москва, 2010. - №3. - С.19-23.

146. Плоскирева А.А., Тхакушинова Н.Х., Горелов А.В. Результаты сравнительного исследования по оценке эффективности и безопасности пробиотиков в стартовой терапии острых кишечных инфекций вирусной этиологии у детей. // Инфекционные болезни. – 2013.- Том 11. - №1.- С.50-55.

147. Плоскирева А.А., Усенко Д.В. Роль пробиотиков и пробиотических продуктов в лечении и профилактике инфекционных болезней // Инфекционные болезни. – 2010. – Том 8. - №3. – С.58-64.

148. Поляков В.Е., Иванова И.А., Казакова С.И. Лямблиоз у детей и подростков // Российский медицинский журнал. – 2004. - №6. – С. 47-50.

149. Пятова Л.Г., Мартынов В.А. Оценка клинической эффективности пробиотиков и гепатопротекторов в комплексном лечении острых вирусных гепатитов // Инфекционные болезни. – 2008. – Т.6. - №1. – С.51-54.

150. Радченко В.Г., Сафроненко И.Г. и др. Клинические аспекты диагностики и лечения дисбиоза кишечника у больных хроническими заболеваниями печени: Учебно-методическое пособие // Санкт-Петербург., 2010.- 28с.

151. Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н. Основы клинической гепатологии СПб.: Диалект, 2005.- 862с.

152. Рахматов О.Б. Клинико-аллергологическая характеристика вирусного гепатита В на фоне сочетанного течения лямблиоза : Дис. ... канд. мед. наук : 14.00.10 / НИИ эпидемиологии , микробиологии и инфекционных заболеваний , Бухарский гос. мед. ин-т . / Рахматов О.Б. - Т, 1998. - 107 с.

153. Рашидова Р.А., Юлдашев К.Х., Валиев А.Г. Эпидемиологическая характеристика острого и хронического гепатита в Узбекистане // Ж. микробиол. эпид. и иммунобиол.-2003.-№1.- С.23-26.

154. Рейзис А.Р., Матанина Н.В. Коррекция патогенетических нарушений – важное направление в лечении вирусных гепатитов. Гепатология. – 2005.- №3. -С.31-33.

155. Романцов М.Г., Сологуб Т.В. Химиотерапия хронического вирусного гепатита В (результаты рандомизированных многоцентровых исследований): научное издание. // Экспериментальная и клиническая фармакология. - Москва, 2010. - №11. - С.30-33.

156. Рыбальченко О.В., Бондаренко В.М., Добрица В.П. Атлас ультраструктуры микробиоты кишечника человека // Санкт-Петербург ИИЦ ВМА, 2008. – 112 с.

157. Рыжко И.В., Крутиков В.Д., Цураева Р.И. и др. Перспективы применения пробиотиков в профилактике и лечении холеры // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2000. - № 4. — С.55-57.

158. Ряженев В.В. Фармакоэкономический анализ применения противовирусных препаратов при хроническом гепатите В: научное издание. // Инфекционные болезни. - Москва, 2011. - №3. - С.13-18.

159. Садовникова И.В. Коррекция детоксицирующей функции печени при хроническом гепатите В у детей // Гепатология. - Москва, 2004. - №4. - С.36-40.

160. Самсыгина Г.А. Особенности становления биоценоза кишечника и кишечный дисбактериоз. //Лечащий врач.-2003.-№5.-С.52-57.

161. Секачева М.И. Роль бактериальных токсинов и инвазивных бактерий в патогенезе болезней желудочно-кишечного тракта // РЖГГК. — 2008. — № 5. - С.16-20.

162. Селиверстов П.В., Радченко В.Г., Сафроненкова И.Г., Ситкин С.И. Взаимоотношения печени и кишечника на фоне дисбаланса микрофлоры толстой кишки. // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.- 2010.-№2-3.-С.15-18.

163. Семенов А.В., Вашукова С.С. Распространенность латентного (HBs-негативного) хронического гепатита В среди пациентов кабинетов инфекционных заболеваний поликлиник Санкт-Петербурга: научное издание. // Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии. - Москва, 2011. - №3. - С.90-94.

164. Сергиев В.П., Лобзин Ю.В., Козлов С.С. Паразитарные болезни человека.//СПб.- 2008.- С. 124-131.

165. Серов В.В., Апросина З.А., Игнатова Т. Вирусный гепатит – ведущая проблеме современной медицины.//Врач.- 2002. - №10 - С.3-4.

166. Смирнов А.В. Клиническая характеристика и методы лечения вирусных гепатитов у детей соматической патологией: Автореф. дисс. д-ра мед. наук. Москва.-2004.

167. Созинов А.С., Аниховская И.А., Баязитова Л.Т. и др. Кишечная микрофлора и сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта у больных хроническими вирусными гепатитами В и С. // Журнал микробиологии.- 2002.- №1.- С.61-64.

168. Соловьева Н.В., Лебедева О.В., Бажукова Т.А., Агафонов В.М., Зыкова Н.Н. Нарушения функций печени и микробиоценоза толстой кишки при хронических вирусных гепатитах. // Инфекционные болезни.- 2009.- том 7.- №2.- С.13-16.

169. Суранбаева Г.С., Тобокалова С.Т. Клинико-иммунологические особенности течения гепатитов В и Д у детей с кишечным дисбиозом. // Детские инфекции.- 2004.- №1.- С.15-17.

170. Толоконская Н.П., Покровская И.В., Хохлова Н.И. Оценка микробиоценоза организма в клинической диагностике острых вирусных гепатитов. // Бюллетень СО РАМН – 2010.- ТОМ 30.- №1.-С.88-95.

171. Третьякова Т.Б., Сироткина М.М., Борзунов В.М. и др. Бактериальная флора кишечника у больных лямблиозом // Тез. докл. VI Росс.-Итал. науч. конф. «Инфекционные болезни: Диагностика, лечение, профилактика». СПб., 2000. - С. 259.

172. Туйчиев Л.Н. Значение метода полимеразной цепной реакции в диагностике вирусного гепатита В у детей //Патология.-Ташкент,2002.- №3.-С.66-67.

173. Тумольская Н. Роль лямблий в патологии человека // Врач. – 2000. - №8. – С.23-26.

174. Урсова Н.И. Дисбактериоз кишечника у детей. Руководство для практикующих врачей / Под редакцией проф. Г.В. Римарчук. – М., 2006. – 240с.

175. Усенко Д.В., Конаныхина С.Ю. Современные аспекты диагностики и лечения лямблиоза // Вопросы современной педиатрии.- 2015.-Том 14.-№1. С.108-113.

176. Учайкин В.Ф. и др. Лечение хронических вирусных гепатитов у детей вифероном //Педиатрия.-2001.- №2. -С.61-65.

177. Учайкин В.Ф. Пробиотики в педиатрии // Детские инфекции.- 2008.- №3.- С.2-3.

178. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. // ГЕОТАР-МЕД. – Москва, 2001. – 808 с.

179. Учайкин В.Ф. Хронические вирусные гепатиты // Рук-во по инфек. болезням у детей. ГЭОТАР.- Мед.- Москва. 2001.-С.143-158.

180. Учайкин В.Ф. Чередниченко Т.В., Смирнов А.В. Инфекционная гепатология. // «ГЕОТАР-Медиа», Москва. – 2012. – 640с.

181. Учайкин В.Ф., Чередниченко Т.В., Писарев А.Г. Оценка течения хронического гепатита у детей. //РЖГГК. – 2000. – № 2. – С.48–52.
182. Файзуллина Р.А. Лямблиоз у детей: современные особенности клиники, диагностики и лечения. // Доктор. Ру. Педиатрия Гастроэнтерология.- 2014.- №3(91).-С.23-30.
183. Федосына Е.А., Жаркова М.С., Маевская М.В. Бактериальная кишечная микрофлора и заболевания печени // РЖГГК. – 2009. - №6. – С.73-81.
184. Федотова Т.А., Михайленко А.А., Сергеева С.Ф., Кузнецова А.В., Сенько О.В. Роль дисбактериоза кишечника в формировании иммунной недостаточности у детей. // Иммунология.-2001.- №3.- С.41-44.
185. Феклисова Л.В., Полевой С.В., Ушакова А.Ю. Пробиотики в лечении детей с хронической гастроэнтерологической патологией. // Эпидемиология и инфекционные болезни.-2002.- №4.-С.42-45.
186. Хавкин А.В. Микрофлора пищеварительного тракта. – Москва.- Фонд социальной педиатрии, 2006.-416с.
187. Хавкин А.И., Бельмер С.В. Микроэкология кишечника: методы неспецифической коррекции . // Русский мед. журнал.- 2003. -Т.П. -№ 13.- С.772-776.
188. Хавкин А.И., Комарова О.Н. Роль пребиотиков в рационе ребенка. // Вопросы современной педиатрии. – 2014.-Том 13.- №1.- С.96-101.
189. Хорошилова И.А. Состояние микрофлоры кишечника у больных вирусными гепатитами В,С и микст-гепатитами В+С: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Новосибирск, 2005.
190. Хохлова Н.И., Толоконская Н.П., Лапицкая Н.М. Критерии оценки эндогенной интоксикации при остром вирусном гепатите В и их клиническое значение. // Инфекционные болезни.-2007.-№2.-С.11-15.
191. Хромова С.С. Микрофлора кишечника и механизмы иммунорегуляции. // Вопросы детской диетологии.- 2005.- Т 3(1).- С.92-96.
192. Чекман И.С. Фармакотерапия дисбактериоза кишечника // Врачебное дело.- 2000.-№7-8.- С.6-11.
193. Чередниченко Т.В. Вакцинопрофилактика вирусных гепатитов А и В у детей: научное издание. // Лечащий врач. – Москва, 2006. - №6. - С.64-67.
194. Чередниченко Т.В., Учайкин В.Ф. Позитивное влияние препарата Гепон на клинико-лабораторные показатели и дисбиоз кишечника при вирусных гепатитах у детей. // Рус. мед. журн.- 2003.- №8.-Т.11.-С.468-471.

195. Шарапов М.Б. Острые вирусные гепатиты А, В, С, D, Е в гиперэндемичном регионе. //Автореф. дис... док. мед. наук. – Ташкент. – 2001. – 32 с.
196. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). // Москва, 2003.- 383с.
197. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Хухлович П.А и др. Современная эпидемиологическая характеристика гепатита В //Лечащий врач.-Москва, 2002. -№6.- С.14-19.
198. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практ. руководство: пер. с англ. / Под ред. З.Д.Апросиной, Н.А.Мухина. – Москва: ГЭОТАР-МЕДИЦИНА, 1999. – 864 с.
199. Шульпекова Ю.Щ. Применение пробиотиков в клинической практике. // Русский медицинский журнал. – 2003. – Том 5, №1. – С.28-32.
200. Шутько С.А., Дудина К.Р. Клиническое значение динамического определения уровня вирусной нагрузки в крови у пациентов с естественным течением хронической HBV-моноинфекции: научное издание. // РЖГГК. - Москва, 2009. - №6. - С.28-33.
201. Щербаков П.Л., Иваников И.О., Кудрявцева Л.В. и др. Микроэкология желудочно-кишечного тракта. // Рус. мед. журн.-2001.- №2.-С.41-43.
202. Эпштейн-Литвак Р.В., Вильшанская Ф.П. Бактериологическая диагностика дисбактериоза кишечника: Метод. рекомендации.// Москва, 1977. - 20 с.
203. Эсауленко Е.В., Никитина О.Е., Порецкова Е.А. и др. Эффективность противовирусной терапии аналогами нуклеозидов при хроническом гепатите В. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2011. - №5. – С.21-25.
204. Юлдашев К.Х. Эпидемиологические закономерности вирусного гепатита В и С в республике Узбекистан: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.-Ташкент, 2006.- 40 с.
205. Юлдашев К.Х., Мустафаева Э. М. О значении бытового пути передачи гепатита В и гепатита С в семейных очагах // Журн. теоретич. и клинич. мед.-Ташкент, 2002.-№2.-С.112-115.
206. Юлдашев К.Х., Мустафаева Э. М., Юлдашева М.Б. Частота выявления HBsAg в группах высокого заражения //Патология.-Ташкент, 2002.-№2.-С.84-86.
207. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я. Хронические заболевания печени: диагностика и лечение. Русский медицинский журнал.- 2003.- №5.- С.291-296.

208. Яковлев А.А., Комарова А.Я., Мусатов В.Б., Цинзерлинг В.А., Карнаухов Е.В. Хронические вирусные гепатиты и их исходы: что нас ждет в ближайшее десятилетие. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2015.-№2.-С.13-21.

209. Adam R.D. Biology of *Giardia lamblia*. *Clinical Microbiology Reviews*. – 2001. - N14.- pp.447-75.

210. After M.J., Mast E.E. The epidemiology of viral hepatitis in the United States // *Gastroenterol. Clin. North. Amer.* -2004.-vol.23.-N3.-pp.437-455.

211. Alexander G., Walsh K. Chronic viral hepatitis B // *Int. J. Clin. Pract.* - 2004. Sep. vol.54.- N7. - pp.450-456.

212. Al-Mekhlafi H.M., Al-Maktari M.T., Jani R., Ahmed A., Anuar T.S., Moktar N., Mahdy M.A., Lim Y.A., Mahmud R., Surin J. Burden of *Giardia duodenalis* infection and its adverse effects on growth of schoolchildren in rural Malaysia.// *PLoS Negl Trop Dis. Malaysia (Kuala Lumpur)*, 2013.- Oct 31.-vol.7.-N10.-pp.15-16.

213. Almirall P, Alfonso M, Ávila I, Salazar Y, Escobedo AA, Núñez FA, Cimerman S. Clinical features of giardiasis in different age groups of pediatric in-patients// *Rev Chilena Infectol.- Cuba (La Habana)*, 2013.- vol.30.-N5.- pp.502-506.

214. Almirall P., Núñez F.A., Bello J., González O.M., Fernández R., Escobedo A.A. Abdominal pain and asthenia as common clinical features in hospitalized children for giardiasis.// *Acta Trop. Cuba (Havana)*, 2013.- Sep. vol.127.- N3.-pp.212-215.

215. Alvares-Olmos, M.I. Probiotic agents and infectious diseases: a modern perspective and traditional therapy / M.I. Alvares-Olmos, R.A. Oberhelman // *Clin. Infect. Dis.*-2001. - vol.11. N32. - pp.1577-1578.

216. Andresen V., Camilleri M. Irritable bowel syndrome: recent and novel therapeutic approaches // *Drugs*. – 2006.- vol.-66. - N8. – pp.1073-1088.

217. Arbuthnot P., Kew M. Hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma. // *Int. J. Exp. Pathol.* – 2001.- N82.- pp.77-100.

218. Barbaro G., Bortolotti F., Jara P., Gregorio G.V. et al. Long term effect of alpha interferon in children with chronic hepatitis B. // *Gut*.-2000.- N46.-pp.715-718.

219. Barboza L, Salmen S, Peterson DL et al. Altered T cell costimulation during chronic hepatitis B infection. // *Cell Immunol.* 2009.- vol.257. - N1-2. - pp.61-68.

220. Barrett J.S., Canale K.E., Geary R.B. et al. Probiotic effects on intestinal fermentation patterns in patients with irritable bowel syndrome. // *Wld J. Gastroenterol.*- 2008.-vol.14.- N32.- pp.5020-5024.

221. Barry M.A., Weatherhead J.E., Hotez P.J., Woc-Colburn L. Childhood parasitic infections endemic to the United States. // *Pediatr Clin North Am. USA (Houston)*, 2013.- Apr.-vol.60.-N2.-pp.471-485.

222. Blackwell A.D., Martin M., Kaplan H., Gurven M. Antagonism between two intestinal parasites in humans: the importance of co-infection for infection risk and recovery dynamics. // *Proc Biol Sci. - USA (Santa Barbara)*, 2013.- Aug 28.- vol.280.-1769p.

223. Boehm, G. Fecal flora measurements of breast-fed infants using an integrated transport and culturing system / G. Boehm, R. Chierici, B. Corrazola et. al. // *Prenat Neonat Med.*- 2005- N5.- pp. 2-6.

224. Bohm M., Siwiec R.M., Wo J.M. Diagnosis and management of small intestinal bacterial overgrowth. // *Nutr. Clin. Pract.*- 2013.- vol.28.-N3.- pp.289-299.

225. Brunser O, Gotteland M, Cruchet S, et al. Effect of milk formula with prebiotics on the intestinal micro biota of infants after an antibiotic treatment. // *Ped. Res.*- 2006.- vol.59. - N3.- pp. 451-456.

226. Bures J., Cyrany J., Kohoutova D. et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome.// *Wld J. Gastroenterol.*- 2010.-vol.28.- pp.2978-2990.

227. Buret A.G. Pathophysiology of enteric infections with *Giardia duodenalis* // *Parasite.* – 2008.- vol.15. N3. – pp. 261-265.

228. Caccio S., Pozio E. Molecular identification of food-borne and water-borne Protozoa// *Southern Asian J. Trop. Med. Publ. Health.*-2001.- Vol.32.- N2.- pp.156-158.

229. Caccio S.M., Ryan U. Molecular epidemiology of giardiasis // *Mol. Biochem. Parasitol.* – 2008. – Vol.160.- N2. – pp.75-80.

230. Cacoub P, Terrier B. Hepatitis B-related autoimmune manifestations.// *Rheum Dis Clin North Am.* 2009 –Vol. 35.- N1.-pp.125-37.

231. Cañete R, Rivas D.E., Escobedo A.A., González M.E., Almirall P., Brito K. A randomized, controlled, open-label trial evaluating the efficacy and safety of chloroquine in the treatment of giardiasis in children.// *West Indian Med J.*- Cuba (Havana City), 2010.- Dec.-vol.59.-N6.-pp.607-611.

232. Cantey P.T., Roy S, Lee B, Cronquist A, Smith K, Liang J, Beach M.J. Study of nonoutbreak giardiasis: novel findings and implications for research. // *Am J Med. USA (Atlanta)*, 2011.- Dec.-vol.124.-N12. - pp.1-8.

233. Chen D.S. Hepatitis B vaccination: the key towards elimination and eradication of hepatitis B// *J. Hepatol.*- 2009. –Vol.50, №4.- pp. 805-816.

234. Collado M.C., Gonzalez A., Gonzalez R et al. Antimicrobial peptides are among the antagonistic metabolites produced by *Bifidobacterium* against *Helicobacter pylori* // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2005, 25(5). – pp.385-391.

235. Cooksley H, Chokshi S, Maayan Y. et al. Hepatitis B virus e antigen loss during adefovir dipivoxil therapy is associated with enhanced virus-specific CD4+ T-cell reactivity // *Antimicrob Agents Chemother.* 2008 – Vol.52, N1. – pp. 312-20.

236. Cotton J.A., Beatty J.K., Buret A.G.. Host parasite interactions and pathophysiology in Giardia infections. // *Int J Parasitol.- Canada (Calgary),* 2011.- Aug. 1.-vol.41.-N9.-pp.925-933.

237. Custer B., Sullivan S.D., Hazlet T.K. Global epidemiology of hepatitis B virus // *Clin. Gastroenterol.* – 2004. - N38 (10 suppl.) – pp. 158-168.

238. Danquah I., Gahutu J.B., Ignatius R., Musemakweri A., Mockenhaupt F.P. Reduced prevalence of Giardia duodenalis in iron-deficient Rwandan children.// *Trop Med Int Health.* 2014 May. vol.19.-N5. pp563-567.

239. Degertekin B., Lok A. Update on viral hepatitis: 2008 // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2009. –Vol.25, N3. –pp.180-185.

240. Demirchi M., Delibas N., Altunas I. Serum iron, zinc and copper levels and lipid peroxidation in children with chronic giardiasis // *Health Popul. Nutr.-2003.- Vol.21, N3.- pp. 72-75.*

241. Dibaise J.K., Young R.J., Vander-hoof J.A. Enteric microbial flora, bacterial overgrowth, and short-bowel syndrome.// *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*– 2006.-vol.4.-pp.11-20.

242. Doni N.Y., Zeyrek F.Y., Gürses G., Tümer S. Comparison of direct microcopy and antigen cassette tests for the detection of Giardia and Cryptosporidium. // *Turkiye Parazitoloj Derg. - Türkiye (Şanlıurfa),* 2013.- vol.37.-N3.-pp.169-173.

243. Eckburg H.B., Bik E.V., Bernstein C.N. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science.* 2005, 308.- pp.1335 - 1338.

244. Eds. Thomas H., Lemon S., Zuckerman A. *Viral hepatitis.* // 3-th ed. Malden-Oxford-Victoria Blackwell publ., 2005. – 876p.

245. Eisenstein L., Bodager D., Ginzl D. Outbreak of giardiasis and cryptosporidiosis associated with a neighborhood interactive e water fountain // *J. Environ. Health.-* 2008. – Vol.71, N3. – pp. 18-22.

246. El-Gebaly N.S., Halawa E.F., Moussa H.M., Rabia I., Abu-Zekry M. Saliva and sera IgA and IgG in Egyptian Giardia-infected children. // *Parasitol Res. Egypt (Cairo),* 2012.- Aug.- vol.111.-N2.-pp.571-575.

247. El-Nahas H.A., Salem D.A., El-Henawy A.A., El-Nimr H.I., Abdel-Ghaffar H.A., El-Meadawy A.M. Giardia diagnostic methods in human fecal samples: a comparative study. // *Cytometry B Clin Cytom. - Egypt (Mansoura),* 2013.- Jan-Feb.- vol.84.-N1.-pp.44-49.

248. Escobedo A.A, Almirall P, Avila I, Salazar Y, Alfonso M. Care-seeking behaviour and diagnostic processes for symptomatic giardiasis in

children attending an academic paediatric hospital.//Pathog Glob Health.- 2014. –Sep.-Vol.108, N6.- pp.271-278.

249. Escobedo A.A., Cimerman S. Giardiasis: a pharmacotherapy review //Expert. Opin. Pharmacother.- 2007.-vol.8, N12. – pp.1885-1902.

250. Escobedo A.A., Alvares G., Gonzalez M.E. et al. The treatment of giardiasis in children: a single-dose tinidazole compared with 3 days of nitazoxanide.//Ann.Trop.Med.Parasitol.-2008.- vol.102.-N3.- pp.199-207.

251. Faubert G. Immune Response to Giardia duodenalis. Clinical Microbiology Reviews.- 2000. - N1.- pp.35-54.

252. Fitzpatrick L.R. et al. Effects of the probiotic formulation VSL3 on colitis in weanling rats. // J. Ped. Gastroenterol. Nutr. - 2007. -. 44. - N5. - pp.561-570.

253. Ford A.C., Spiegel B.M., Talley N.J., Moayyedi P. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2009.–vol.7.-pp.1279-1286.

254. Ganem D., Prince A.M. Hepatitis B virus infection- natural history and clinical consequences. // N Engl J Med.- 2004.- vol.350.-pp.1118-1129.

255. García-Bujalance S, García-Gil V, Baquero-Artigao F. Microbiological diagnosis of Cryptosporidium spp. and Giardia intestinalis in paediatrics.// Enferm Infecc Microbiol Clin. -2013.- Mar.-vol.31.-N3.-pp.193-194.

256. Gardner T.B., Hill D.R. Treatment of giardiasis// Clin. Microbiol. Rev. –2001.-Vol.14.- N1.- pp.14-28.

257. Gasbarrini A., Lauritano E.C., Gabrielli M. et al. Small intestinal bacterial overgrowth: diagnosis and treatment. // Dig. Dis. Sci. – 2007. - vol.25.- pp.237-240.

258. Geurden T., Vercruyssen J., Claerebout E. Is Giardia a significant pathogen in production animals? // Exp. Parasitol. –2009.- Vol.34.- N2.- pp.10-14.

259. Granados C.E., Reveiz L., Uribe L.G., Criollo C.P. Drugs for treating giardiasis. //Cochrane Database Syst Rev. Colombia (Bogota D.C.), 2012.- Dec. vol.12.-12p.

260. Hanevik K, Hausken T, Morken MH, Strand EA, Mørch K, Coll P, Helgeland L, Langeland N. Persisting symptoms and duodenal inflammation related to Giardia duodenalis infection.J Infect. 2007.- Dec. vol.55.- N6. - pp.524-30.

261. Hass M., Hannoun C., Kalinina T., et al. Functional analysis of hepatitis B virus reactivating in hepatitis B surface antigen-negative individuals. // Hepatology.- (Baltimore, MD), 2005.- vol.42.- pp.93-103.

262. Hawrelak J. Giardiasis: pathophysiology and management// Altern. Med. Rev. – 2003.- Vol.8, N2.- pp.29-32.

263. Hovard C.R., Melnick J.L. Taxonomy of hepatitis B viruses //Tur. Edizioni Minerva Medica. 2001.- pp.847-849.

264. Iannitto E., Minardi V., Calvaruso G., et al. Hepatitis B virus reactivation and alemtuzumab therapy. // Eur J Haematol.- 2005.- vol.74.- pp.254-258.

265. Iebba V., Nicoletti M., Schippa S. Gut microbiota and immune system: an intimate partnership in health and disease. // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. – 2012. – vol.25.- N4.- pp.823-833.

266. Jay H., Hobnailed T.H., Adrian M. The treatment of chronic viral hepatitis //J. Drug Therapy.-2005.-Vol.336, N5.-pp. 347-356.

267. Jimenez J., Pinon A., Dive D. Antibody response to children infected with *Giardia intestinalis* before and after treatment with secnidazole // Am. J. Trop. Med. Hyg. –2009.- vol.80.- N1.- pp.11-15.

268. Júlio C., Vilares A., Oleastro M., Ferreira I., Gomes S., Monteiro L., Nunes B., Tenreiro R., Angelo H. Prevalence and risk factors for *Giardia duodenalis* infection among children: a case study in Portugal. // Parasit Vectors. Portugal (Lisbon), 2012.- Jan.-vol.27.-N5.-22p.

269. Jun D.W., Kim K.T., Lee O.Y. et al. Association between small intestinal bacterial overgrowth and peripheral bacterial DNA in cirrhotic patients.// Dig. Dis. Sci. – 2010.-vol.55.-N5.-pp.1465-1471.

270. Kailasapathy K., Chin J Survival and therapeutic potential of probiotic organisms with reference to *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacteria* spp // Ivvunol. Cell Biol. - 2000.- vol.78.- pp.80-88.

271. Karandashova I.V., Chulanov V.P. Feature of laboratory infection diagnostics. Viral hepatitis. Hepatitis B. Laboratory diagnostics of infectious diseases: Manual / ed.: V.P.Pokrovsky, M.G.Tvorogova, G.A.Shipulina. M.: BINOMIAL; 2013. - pp.62-74.

272. Kay A., Zoulim F. Hepatitis B virus genetic variability and evolution. // Virus res.- 2007.-vol.127.-pp.164-176.

273. Keily D., Campbell J.L., King T.P., et al. Commensal anaerobic gutbacteria attenuate inflammation by regulating nuclear-cytoplasmic shuttling of PPAR-gamma and Rela. Nat Immunol. 2004.-N5.- pp.104-112.

274. Kennedy R.J., Kirk S.J., Gardiner K.R. Probiotics in IBD. // Gut. 2001.- vol.49.- 873p.

275. Kerckhoffs A.P., Visser M.R., Samsom M. et al. Critical evaluation of diagnosing bacterial overgrowth in the proximal small intestine. // J. Clin. Gastroenterol. – 2008.-vol.42.-pp.1095-1102.

276. Kim W.R. Epidemiology of hepatitis B in the United States // Hepatology, 2009.- Vol. 49. N5.- pp.28-34.

277. Komatsu H, Inui A. Hepatitis B virus infection in children. // Expert Rev Anti Infect Ther. - Japan (Chiba), 2015.- Apr.- vol.13/-N4.-pp.427-450.

278. Kurbegov A.C., Sokol R.J. Hepatitis B therapy in children // *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. –vol.3.- N1.- pp. 39-49.

279. Laishram S., Kang G., Ajjampur S.S. Giardiasis: a review on assemblage distribution and epidemiology in India.// *Indian J Gastroenterol.* - India (Vellore), 2012.- Jan.-vol.31.-N1.-pp.3-12.

280. Lauritano E.C., Gabrielli M., Scarpellini E. et al. Small intestinal bacterial overgrowth recurrence after antibiotic therapy. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008.-vol.103.- pp.2031-2035.

281. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment and current and emerging prevention and control measures // *J. Virol. Hepat.* – 2004. - N11. - pp. 97-107.

282. Lazar C., Grigorescu-Sido P., Manasia R Evaluation of viral replication in children with chronic hepatitis B with and without interferon treatment// *Rom. J. Gastroenterol.* – 2005.- Vol.14.- N3.– pp.219-224.

283. Liberek A., Gora-Gebka M., Luczak G. et al. Chronic hepatitis B in children – is it still a real problem? // *Med. Wieku Rozwoj.*- 2007.- Vol.11, N4.- pp. 359-366.

284. Liberek A., Szaflarska-Poplawska A., Luczak G. et al. Therapy of chronic viral hepatitis type B in children after previous ineffective interferon-alfa treatment // *Med. Wieku Rozwoj.*- 2007.- Vol.11.- N4.- pp.359-366.

285. Lok, Anna S.F.s, McMahon, Brian J. Chronic hepatitis B: update 2009. // *Hepatology.*- 2009.-vol.50.-N3.-pp.661-662.

286. Lopez-Velez ., Battle C., Jimenez C. et al. Short course combination therapy for giardiasis after nitroimidazole failure// *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2010.- Vol.83.- N1.– pp.171-173.

287. [Malaguarnera M.](#), [Gargante M.P.](#), [Malaguarnera G.](#), [Salmeri M.](#), [Mastrojeni S.](#), [Rampello L.](#), [Pennisi G.](#), [Li Volti G.](#), [Galvano F.](#) Bifidobacterium combined with fructo-oligosaccharide versus lactulose in the treatment of patients with hepatic encephalopathy.//[Eur J Gastroenterol Hepatol.](#) 2010.- Feb.- vol.22. - N2.-pp.199-206.

288. Mateo M, Mateo M, Montoya A, Bailo B, Saugar J.M., Aguilera M., Fuentes I., Carmena D. Detection and molecular characterization of *Giardia duodenalis* in children attending day care centers in Majadahonda, Madrid, Central Spain.// *Medicine (Baltimore)*, 2014.- Oct. – vol.93.-N15.- e75.

289. Matsuki T. Watanabe K., Tanaka R. Distribution of Bifidobacterial species in human intestinal microflora examined with 16 rRNA – gene-targeted species-specific//*Appl. Environ. Microbiol.*- 2009.- vol. 65.- N10.- pp.4506-4512.

290. McFarland L.V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotics associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. // *Am. J. Gastroenterol.*-2006.- vol.101.-N4.- pp.812-822.
291. Morken M.H., Lind R.A., Valeur J. Subjective health complaints and quality of life in patients with irritable bowel syndrome following *Giardia lamblia* infection: a case control study // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol.44, N3. – pp. 308-313.
292. Mossman Sims R.J., Woodgate R.I. Managing chronic hepatitis B in children // *J. Pediatr. Health Care.* – 2008. – vol. 22, N6. – pp. 360-367.
293. Muhsen K., Levine M.M. A systematic review and meta-analysis of the association between *Giardia lamblia* and endemic pediatric diarrhea in developing countries. // *Clin Infect Dis. - USA (Baltimore)*, 2012.- Dec.- vol.55.-N4.- pp.271-293.
294. Neu J. Douglas-Escobar M, Lopes M. Microbes and developing gastrointestinal tract. *Nutrition in clinical practice.* - 2007.-vol.22. - pp.174-182.
295. Nguyen M.H., Keeffe E.B. Chronic hepatitis B: early viral suppression and longterm outcomes of therapy with oral nucleosides.// *Viral Hepat.* – 2009.-vol.16.-N3.- pp.149-155.
296. Nkrumah B, Nguah S.B. *Giardia lamblia*: a major parasitic cause of childhood diarrhoea in patients attending a district hospital in Ghana. // *Parasit Vectors.* - Ghana (Kumasi), 2011. Aug.-vol.22.-N4.-163p.
297. Ouwehand F, Isolauri E, Salminen S. The role of intestinal flora for the development of the immune system in early childhood. *Eur. J. Nutr.*, 2002 (Suppl).- N1.- pp.32-37.
298. Pan CQ, Duan ZP, Bhamidimarri KR, et al. An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus. // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2012.- vol.10.-N5.-pp.452-459.
299. Pasupuleti V., Escobedo A.A., Deshpande A., Thota P., Roman Y., Hernandez A.V. Efficacy of 5-nitroimidazoles for the treatment of giardiasis: a systematic review of randomized controlled trials. // *PLoS Negl Trop Dis.* 2014.- Mar 13;8(3):pp.27-33.
300. Peng C.Y., Chien R.N., Liaw Y.F. Hepatitis B virus – related decompensated liver cirrhosis: benefits of antiviral therapy. // *J. Hepatol.* 2012. – vol.57.-pp.442-450.
301. Perdigon G., Fuller R., Raya R. Lactic acid bacteria and their effect on the immune system // *Curr. Issus. Intest. Microbiol.* 2001.-N2(1).- pp. 27-42.
302. Pontisso P., Ruvoletto M.G., Fattovich G. et al. Clinical and virological profiles in patients with multiple hepatitis virus infections. // *Gastroenterology.*-2003.-N105.- pp.1529-1533.

303. Pramoolsinsup C. Management of viral hepatitis B. // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2002. – pp.125-145.

304. Prasertbun R., Sukthana Y., Popruk S. Real-time PCR: Benefits for Detection of Mild and Asymptomatic Giardia Infections. //Trop Med Health. Thailand (Bangkok), 2012.- Jun. vol.40.-N2.-pp.31-35.

305. Preidis G.A., Versalovic J. Targeting the human microbiome with antibiotics, probiotics, and prebiotics: gastroenterology enters the metagenomics era. // Gastroenterology.- 2009.- vol.136.-pp.2015-2031.

306. Puebla L.J., Núñez F.A., Fernández Y.A., Fraga J., Rivero L.R., Millán I.A., Valdés L.A., Silva I.M. Correlation of Giardia duodenalis assemblages with clinical and epidemiological data in Cuban children.// Infect Genet Evol. Cuba (La Habana), 2014.- Apr. vol.23.- pp.7-12.

307. Rahman M.M., Hossain M.A., Paul S.K., Ahmed S., Islam A., Ehsan M.A., Alam M.M., Kabir M.R., Sarkar S.R. Detection of Giardia lamblia and Cryptosporidium parvum by direct immunofluorescence assay in stool specimen.//Mymensingh Med J.- Bangladesh (Mymensingh), 2014. Jul. vol.23, N3.-pp.426-429.

308. Rakoff-Nahoum S, Paglino J, et al. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. Cell. 2004; 118.- pp.229-241.

309. Rinne M., Kalliomaki M, Arvilommi H. et al. Effect of probiotics and breastfeeding on the Bifidobacterium and Lactobacillus / Enterococcus microbiota and humoral immune responses. J. pediatr. 2005.-vol.147.-pp.186-195.

310. Rodríguez-Ulloa C., Rivera-Jacinto M. ELISA and spontaneous sedimentation technique for the diagnosis of Giardia lamblia infection in stool samples of Peruvian children.// Salud Publica Mex.- 2011. Nov-Dec. vol.53.- N6.-pp.516-519.

311. Salkic N.N., Zerem E., Zildie M. et al. Risk factors for intrafamilial spread of hepatitis B in Northern Bosnia and Herzegovina //Ann. Saudi. Med. – 2009.-Vol. 29, N1. – pp. 41-45.

312. Sawatzki M., Peter S., Hess C. Therapy-resistant diarrhea due to Giardia lamblia in a patient with common variable immunodeficiency disease // Figestion. – 2007 – vol.75.- N2-3.– pp.101-102.

313. Scarpellini E., Giorgio V., Gabrielli M. et al. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in children with irritable bowel syndrome: a case-control study.// J. Pediatr.- 2009.-vol.155.-pp.416-420.

314. Sekirov I., Russell S.L., Caetano M. et al. Gut micribiota in health and disease. // Physiol. Rev.- 2010.- vol.90. - N3. - pp.859-904.

315. Shah U, Kelly D., Cahng M.H. et al. Management of chronic hepatitis B in children // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* –2009. –Vol. 48, N4.- pp.399-404.

316. Shanahan F. Probiotics in inflammatory bowel disease.// *Gut.* - 2001.- vol.48.- N5.- 609p.

317. Shanahan. F. The host-microbe interface within the gut. // *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002. N16. - pp.915-931.

318. Singer C, Stancu P, Coşoveanu S, Botu A, Cristea C, Baciuc D. Study on the frequency and values of sanguine eosinophilia in children admitted with parasitary diseases// *Curr Health Sci J.- Bucharest (Craiova)*, 2013.- Apr.-vol.39.-N2.-pp.93-96.

319. Soh S.E., Ong D.Q., Gerez I. Effect of probiotic supplementation in the first 6 months of life on specific antibody responses to infant Hepatitis B vaccination.//*Vaccine.* -2010 –vol.28, N14.- pp.2577-2579.

320. Tak V., Mirdha B.R., Yadav P., Vyas P., Makharia G.K., Bhatnagar S. Molecular characterisation of *Giardia intestinalis* assemblages from human isolates at a tertiary care centre of India. // *Indian J Med Microbiol.* - India (New Delhi), 2014.- Jan-Mar. vol.32.-N1.-pp.19-25.

321. Tandukar S., Ansari S., Adhikari N., Shrestha A., Gautam J., Sharma B., Rajbhandari D., Gautam S., Nepal H.P., Sherchand J.B. Intestinal parasitosis in school children of Lalitpur district of Nepal. // *BMC Res Notes.- Nepal (Chitwan)*, 2013.- Nov.-vol.9.- N6.-449p.

322. Tremolada S., Delbue S., Ferrante P. Viral infections of the fetus and newborn infant // *Pediatr. Med. Chir.* – 2008.- Vol.30, N4. -pp.177-191.

323. Troeger H., H.J. Epple, T. Schneider. Effect of chronic *Giardia lamblia* infection on epithelial transport and barrier function in human duodenum// *Gut.* – 2007. – vol.56. – pp. 328-335.

324. Uyar Y., Taylan Ozkan A. Antigen detection methods in diagnosis of amebiasis, giardiasis and cryptosporidiosis // *Turkiye Parazit. Derg.* – Turkey (Istanbul), 2009. – Vol.33, N2. – pp. 140-150.

325. Vanni I, Cacciò S.M., van Lith L., Lebbad M., Svärd S.G., Pozio E., Tosini F. Detection of *Giardia duodenalis* assemblages A and B in human feces by simple, assemblage-specific PCR assays.// *PLoS Negl Trop Dis.* - Italy (Rome), 2012.- vol.6.-N8.-e1776.

326. Vanni I., Cacciò S.M., Van Lith L, Lebbad M, Svärd S.G, Pozio E, Tosini F. Detection of *Giardia duodenalis* assemblages A and B in human feces by simple, assemblage-specific PCR assays.// *PLoS Negl Trop Dis.- Italy (Rome)*, 2012.-vol.6.-N8.-P.1776.

327. Vieira Silva C.C., Ferraz R.R., Fornari J.V., Barnabe A.S.. Epidemiological analysis of eosinophilia and elevation of immunoglobulin E as a predictable and relative risk of enteroparasitosis. // *Rev Cubana Med Trop.- Brasil (São Paulo)*, 2012.- Jan-Apr.-vol.64.- N1.- pp.22-26.

328. Walker WA. Role of nutrients and bacterial colonization in development of intestinal host defense. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2000. N30 (2). - pp. 1415-1422.
329. Wallace B. Clinical use of probiotics in the pediatric population// *Nutr. Clin. Pract.*-2009. –vol.24, N1.- pp.5-50.
330. Yoder J.S., Gargano J.W., Wallace R.M., Beach M.J. Giardiasis surveillance-United States, 2009-2010. //*MMWR Surveill Summ.*- Atlanta (Clifton), 2012.- Sep 7. vol.61.- N5.- pp.13-23.
331. Yushchuk N.D., Klimova E.A., Znoyko O.O., Karetkina G.N., Marsiov S.L., Mayev I.V. Viral hepatitis: clinic, diagnostics, treatment. // *M.*; 2012.
332. Zhu S.S., Zhang H.F., Wang H.B. Relation of viral genotypes to clinical features in children with chronic hepatitis B// *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi.*- 2008. – Vol. 22, N3.- pp. 192-194.
333. Zoetendal E.G., Akkermans A.D., Alexander G., Walsh K. Chronic viral hepatitis B //*Int. J. Clinic. Pract.* - 2004. Sep; 54(7): - pp. 450-456.
334. Zoullim F, Locarnini S. Optimal management of chronic hepatitis B patients with treatment failure and antiviral drug resistance. // *Liver Int.*-2013.-vol.33(Suppl.1).-pp.116-124.
335. Zukiewicz M., Kaczmarek M., Topczewska M., Sidor K., Tomaszewska B.M. Epidemiological and clinical picture of parasitic infections in the group of children and adolescents from north-east region of Poland.// *Wiad Parazytol.* - Poland (Dabrowa Białostocka), 2011.- vol.57.-N3.-pp.179-187.

Нурматова Н.Ф.

ВЗАИМОУСЛОВЛЕННОСТЬ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ И ЛЯМБЛИОЗНОЙ ИНВАЗИИ У ДЕТЕЙ

(монография)

Бош мухаррир **О. Козлова**
Бадии мухаррир **Ж. Хамдамов**
Компютерда сахифаловчи **Ф. Абдусатторов**

NASH.lits. AA № 8798
«TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI» MЧЖ
Toshkent shahri, Olmazor tumani, Shifokorlar, 21



TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI

Объем – 8,1 п.л. Тираж – 20. Формат 60x84. 1/16. Заказ № 1965 -2021.
Отпечатано «TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI» MЧЖ
100109. Ул. Шифокорлар 21, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru
№ СВИДЕТЕЛЬСТВА: 7716