

©Л. У. УЛУХАНОВА, 2012
УДК 616.931-053.2-085

Л. У. Улуканова

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ТЕРАПИИ ДИЗЕНТЕРИИ ФЛЕКСНЕРА 2А У ДЕТЕЙ

Дагестанская государственная медицинская академия, 367915, Махачкала, пл. Ленина, 1

В статье представлены результаты изучения эффективности иммунокорректирующих препаратов – комплексного иммуноглобулинового препарата (КИП), кипферона, ликопида – при дизентерии Флекснера 2а у детей. Анализ динамики исчезновения симптомов инфекционного токсикоза показал, что при дополнительном включении в комплексную “стартовую” терапию иммуномодуляторов КИП, кипферона, ликопида симптомы токсикоза исчезали быстрее, чем при проведении только базисной терапии.

Ключевые слова: инфекция, дети, эффективность, цитокины, КИП, кипферон, ликопид

L. U. Ulukhanova

CURRENT APPROACHES IN THE TREATMENT OF DYSENTERY IN CHILDREN

Dagestan State Medical Academy, 1, Ploshchad' Lenina, Makhachkala, Dagestan 367012

The paper presents the results of studying the efficacy of immunocorrection drugs: a complex immunoglobulin preparation (CIP), kipferon and licopid in children with Flexner 2a dysentery. Analysis of the dynamics of the disappearance of symptoms of infectious toxicosis showed that after additional inclusion in complex starting therapy such immunomodulators as CIP, kipferon and licopid symptoms of toxicity disappeared faster than under alone basic therapy.

Key words: infection, children, the efficacy, cytokines, complex immune preparation, kipferon, likopid

Актуальность вопросов совершенствования терапии больных острыми кишечными инфекциями определяется широким распространением последних, высокой восприимчивостью к ним, возрастанием в последние годы количества неблагоприятных исходов, связанных с отягощенным преморбидным фоном больных. Течение и исход кишечных инфекций в значительной мере зависят от своевременного и адекватно проводимого лечения [2, 10, 14, 16]. Известно, что антибиотики обладают рядом побочных явлений, в том числе вызывают грубые дисбиотические нарушения и оказывают иммуносупрессивное действие [1, 9].

Необходимо упомянуть об особых свойствах возбудителя. Шигеллы виртуозно манипулируют системами клетки хозяина с целью своего дальнейшего распространения в эпителиоцитах, избегая негативного влияния иммунной системы [13]. Они способны, с одной стороны, угнетать активность защитных систем [12], а с другой – успешно использовать ответную воспалительную реакцию, которая упрощает проникновение возбудителей [12, 17].

Важную роль в генезе дизентерии играет смена менее патогенного вида шигелл Зонне, преобладавшего у больных дизентерией в прошлые десятилетия, на более вирулентный вид Флекснера, внутри которого наиболее патогенным является серовар 2а, чаще всего выделяемый в настоящее время у детей в Республике Дагестан.

Причины такого изменения этиологической структуры шигеллезов до конца не определены. Полагают, что большое значение имеет изменение свойств патогенности микроорганизмов под влиянием этиотропной терапии, а также активности макроорганизма в ответ на заражение шигеллами с изменившимися свойствами и создание “коллективного” и постинфекционного иммунитета.

Изучение циркулирующих ныне штаммов шигелл Флекснера 2а позволило нам выявить их отличие от типичных представителей данного серовара – высокую степень полирезистентности к антибактериальным средствам. Наличие низкой чувствительности к антибактериальным средствам у возбудителей дизентерии отразилось на эффективности проводимой терапии – в настоящее время из стационара с клиническим выздоровлением выписывается лишь треть больных, у остальных констатируется лишь улучшение состояния. Не менее важным аспектом является и факт того, что 2/3 заболевших дизентерией Флекснера 2а – это дети раннего возраста, нередко с отягощенным преморбидным фоном. Именно у этой категории пациентов нередко отмечается тяжелое течение болезни. Все вышперечисленное диктует необходимость разработки новых подходов к терапии данных заболеваний.

В последнее десятилетие внимание исследователей привлекает возможность энтерального использования иммуноглобулиновых препаратов в качестве

средств этиотропной терапии кишечных инфекций у детей, не вызывающих побочных эффектов [8, 11]. Преимущества данного способа введения очевидны: возможность использования больших доз и введение в виде свечей, при рвоте, хорошая переносимость, непосредственная и быстрая доставка препарата к очагу поражения. Особую актуальность приобретают эти препараты при лечении детей раннего возраста с нарушенным иммунным статусом, что часто сочетается с дисбактериозом кишечника.

Получены первые обнадеживающие данные об эффективности и безопасности комплексного иммуноглобулинового препарата (КИП), кипферона [3, 11]. КИП – первый отечественный препарат, содержащий иммуноглобулины трех классов – IgG (50%), IgM (25%), IgA (25%), характеризуется повышенной концентрацией антител к энтеробактериям (шигеллы Зонне 1:640, сальмонеллы 1:640, эшерихии 1:1280 и ротавирусы 1:320). Роль “чистильщика” и иммуномодулятора слизистой желудочно-кишечного тракта выполняет секреторный IgA.

Кипферон – соединение в суппозитории интерферона (500 000 МЕ) с КИП (60 мг) повышает терапевтическую эффективность вновь созданной готовой лекарственной формы. При растворении суппозитория на слизистую попадает IgM и связывает антиген у больных с дефицитом IgA, в связи с чем использование препарата можно считать этиотропным местным лечением. Сочетание палитры противовирусных, антибактериальных и антитоксических специфических антител позволяет проводить лечение как диагностированного основного патологического процесса, так и сопутствующих заболеваний [4–7, 15].

В последние годы в педиатрической практике широко применяется и иммунотропный препарат “Ликопид” для коррекции проявлений иммунного дисбаланса, нередко возникающего при развитии заболеваний у детей.

Ликопид – иммуномодулятор нового поколения для комплексного лечения вторичных иммунодефицитов у детей, представляет собой синтезированный универсальный фрагмент клеточной оболочки практически всех бактерий, обладает способностью воздействовать на основные популяции клеток иммунной системы, увеличивает активность фагоцитов, при этом возрастает их бактерицидная и цитотоксическая активность по отношению к бактериальным агентам, вирусинфицированным и опухолевым клеткам стимулирует синтез специфических антител и цитокинов (интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, ИЛ-12, фактор некроза опухолей α , γ -интерферон, Т- и В-лимфоциты). Высоко эффективен, безопасен в применении, разрешен к применению у детей, выпускается в удобной лекарственной форме – таблетки, для детей 1 мг.

Цель исследования – выявить эффективность данных иммуномодулирующих препаратов у детей при шигеллезе Флекснера 2а.

Материалы и методы

Для решения поставленных в работе задач были проведены наблюдения и исследования 158 больных

Для корреспонденции: Улуханова Л. У., канд. мед. наук, доц. каф. инфекционных болезней у детей, e-mail: lala.uluhanova@mail.ru

детей с дизентерией Флекснера 2а в возрасте от 8 мес до 14 лет с применением общеклинических, клинико-лабораторных, бактериологических и серологических методов, выполненных в кишечном отделении Республиканского инфекционного центра Махачкалы. Диагноз был подтвержден бактериологически у 72 (45,6%) больных, у 86 (54,4%) диагноз выставлен на основании клинических и серологических данных, из них у 33,5% больных диагноз был подтвержден бактериологически и серологически.

Определение чувствительности выделенных культур шигелл методом серийных разведений в агаре к основным антибактериальным препаратам, применяемым для лечения дизентерии Флекснера 2а, выявило высокую чувствительность шигелл к ципрофлоксацину (97,1%), азитромицину (95,3%), доксациллину (94,1%), амикацину (93,8%), гентамицину (83,3%). Подавляющее большинство циркулирующих по Республике Дагестан шигелл Флекснера 2а обладало устойчивостью к ампициллину (100%), ванкомицину, эритромицину, рифампицину, тетрациклину (70–80%).

Пищевой путь передачи отмечен у 20,5% больных детей. Фактором передачи чаще всего являлись некипяченая вода (29,3%), фрукты, овощи (4,3%), контактный путь передачи выявлен у 25%, у остальных больных эпидемиологический анамнез уточнить не удалось.

Больные с учетом возраста распределились следующим образом: дети 1-го года жизни составили 30,4%, от 1 года до 3 лет – 38,6%, от 3 до 7 лет – 17,1%, от 7 до 14 лет – 13,9% (табл. 1).

Тяжесть состояния у детей до 1 года (33,3%), как правило, была обусловлена нарушениями водно-электролитного баланса, гемодинамики, развитием кишечного токсикоза при слабовыраженном колитическом синдроме.

Шигеллез у наблюдавшихся нами больных протекал нередко на фоне разнообразных отягощающих факторов. Большая часть детей независимо от возраста была с отягощенным преморбидным фоном. Заболевание протекало на фоне анемии у 44,9%, гипотрофии I, II, III степени – у 27,2%, рахита – у 7,6%, дисбактериоза – у 18,4%, у 3,2% детей отмечены функциональные нарушения желчевыводящих путей. На искусственном вскармливании было 15,2% детей. Внутриутробные инфекции отмечены у 4,4% больных. Среди поступивших больных 15,8% переболели острыми кишечными инфекциями и 29,7% – острыми респираторными заболеваниями.

Из представленной табл. 2 наглядно видно, что за последние 4 года нарастают негативные тенденции – не уменьшается среди заболевших количество детей раннего возраста с отягощенным преморбидным фоном, выписанных из стационара с улучшением.

Анализируя исходы всех больных с острыми кишечными инфекциями (ОКИ), можно отметить их четкую зависимость от возраста больных детей. Самый низкий процент детей с полным клиническим выздоровлением к моменту выписки отмечен у всех детей 1-го года жизни (42,2), в возрасте 1–3

Таблица 1

Зависимость тяжести заболевания от возраста больных при дизентерии Флекснера 2а

Возраст	Количество больных		Форма тяжести болезни					
			легкая		среднетяжелая		тяжелая	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0–12 мес	48	30,4	1	2,2	31	64,5	16	33,3
1–3 года	61	38,6	4	6,6	42	68,8	15	24,6
3–7 лет	27	17,1	10	37,0	14	51,9	3	11,1
7–14 лет	22	13,9	6	27,3	16	72,7	0	0
Всего...	158	100	21	13,3	103	65,2	34	21,5

лет он составляет уже 63 и к 4–7 годам достигает 82,9 ($p < 0,001$).

Результаты и обсуждение

Необходимо также отметить то, что только 58,2% больных шигеллезом Флекснера 2а были госпитализированы в стационар в первые 3 дня заболевания, остальные 41,8% детей поступили поздно, из них на 4–7-й день – 22,7%, на 7–10-й день – 16,5%, после 10-го дня – 2,6% больных.

Клинические проявления шигеллеза Флекснера 2а у наблюдаемых больных отличались многообразием клинической манифестации. Однако в типичных случаях (98,7%) заболевание у детей характеризовалось симптомами общей интоксикации и местным колитическим синдромом. Степень выраженности как обще-

Таблица 2

Тенденции изменения некоторых показателей при дизентерии Флекснера 2а за 2005–2010 гг.

Показатель, %	Годы					
	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Поздние сроки поступления	32	37	37	32	60	25
Неблагоприятный преморбидный фон	58	61	58,8	47,7	56	43
Возраст детей:						
до 1 года	35	40	35,3	37	43	33
от 2 до 3 лет	44	41	43,9	25	42	39
от 3 до 7 лет	10	9	9,9	23	15	11
старше 7 лет	11	10	10,9	15	10	17
Организованные дети	14	12	14,4	22	18	21
Сельские	17	17	17,4	14	16	15
Расшифровка диагноза (бактериологически)	55	65	45,1	47	47	48
Тяжелая форма	14,5	15	14,6	19,4	17	16
Среднетяжелые	53,5	52	53,5	60,8	56	54
Легкая форма	32	33	31,9	19,8	27	30
Выписаны с выздоровлением	49	59	45,8	35,4	35	20
Выписаны с улучшением	49,6	37	52,8	58,3	60,6	75
Выписаны без перемен	1,4	4	1,4	6,3	4,4	5

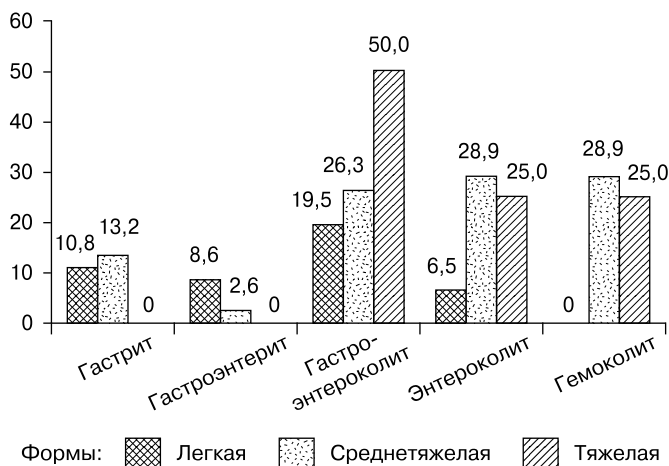


Рис. 1. Частота поражения желудочно-кишечного тракта при различной степени тяжести заболевания.

токсического синдрома, так и местных проявлений значительно варьировала и зависела от возраста, преморбидного фона и организма заболевшего ребенка, а также пути инфицирования и вида возбудителя.

В зависимости от степени выраженности симптомов инфекционного токсикоза и глубины поражения желудочно-кишечного тракта при типичной форме дизентерии Флекснера 2а были выделены легкая форма – у 13,3% больных, среднетяжелая – у 65,2% и тяжелая – у 21,5% больных детей. Среди наблюдаемых больных наибольший процент тяжелых форм зарегистрирован у детей в возрасте до 1 года (33,3) и наименьший – в старшей возрастной группе (11,1).

При тяжелой форме заболевания (рис. 1) не встречался энтеритный и гастроэнтеритный варианты течения заболевания и превалировал гастроэнтероколитный вариант. Гемоколит не отмечался при легкой форме и одинаково часто встречался при среднетяжелой и тяжелой формах, но имелись различия по длительности течения.

Частота встречаемости клинических вариантов дизентерии Флекснера 2а у детей в зависимости от возраста детей отражена на рис. 2.

Как представлено на рис. 2, у детей 1-го года жизни чаще развивался гастроэнтероколит и не отмечалось случаев заболевания с гастритом. Слабая выраженность колитического синдрома со свойственным ему симптомокомплексом дистального колита затрудняет клиническую диагностику шигеллеза у детей раннего возраста. У детей в возрасте от 1 года до 3 лет также чаще наблюдался гастроэнтероколит.

В соответствии с целью работы все наблюдаемые больные ретроспективно были разделены на 3 группы в зависимости от получаемой в стационаре терапии (группы формировались по принципу случайной выборки):

1-я группа (30 больных) получала традиционную терапию, включающую этиотропное лечение (препараты нитрофуранового ряда, фторхинолоны, цефалоспорины III поколения), патогенетическое лечение (регидратационная и дезинтоксикационная терапии, ферментные препараты, спазмолитики, про- и пребиотики);

2-я группа (68 больных) наряду с этиотропным и патогенетическим лечением получала КИП или кипферон с 1-го дня госпитализации;

3-я группа (60 больных) наряду с этиотропным и патогенетическим лечением получала ликопид.

Все группы были сопоставимы по основным параметрам: возраст, степень тяжести болезни, сроки госпитализации в стационар, характер базисной терапии.

Влияние КИП (кипферона) на продолжительность основных клинических симптомов у больных с ОКИ представлена в табл. 3.

Анализ динамики исчезновения симптомов инфекционного токсикоза показал, что при дополнительном включении в комплексную терапию иммунотропных КИП (кипферона) имелась отчетливая тенденция к более быстрому исчезновению симптомов токсикоза, чем при проведении только базисной (антибактериальной) терапии. Эффективность лечения оценивалась также по средней продолжительности других основных клинических проявлений болезни в обеих группах: лихорадки, диарейного синдрома, схваткообразных болей в животе (см. табл. 3). Длительность большинства патологических симптомов болезни была меньше на фоне лечения КИП (кипфероном), что отразилось на длительности пребывания в стационаре этих больных ($7,1 \pm 0,5$ койко-дня), когда среднее пребывание в

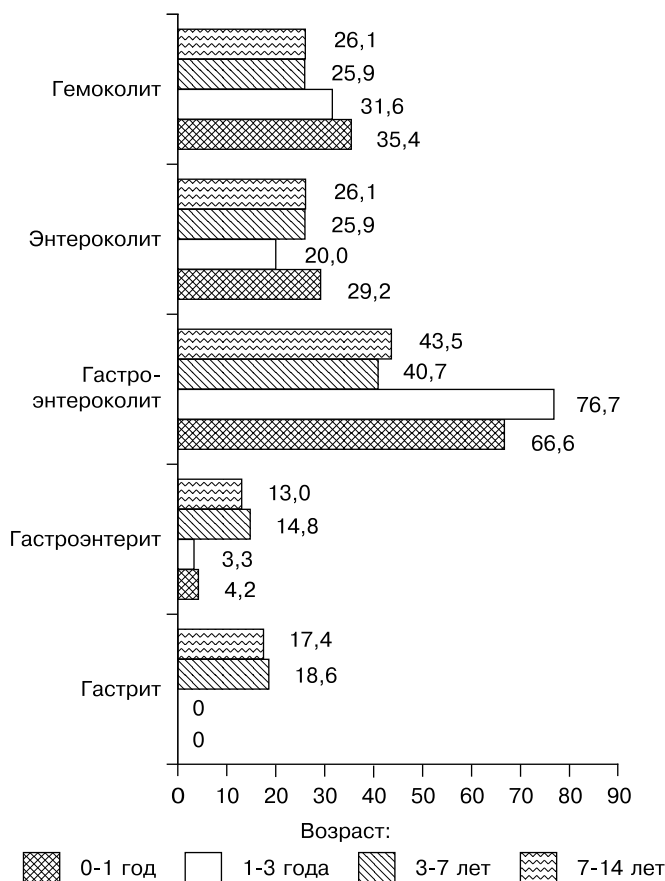


Рис. 2. Частота встречаемости клинических вариантов поражения желудочно-кишечного тракта в зависимости от возраста детей.

Таблица 3

Средняя длительность основных симптомов в днях у детей, получающих различную терапию

Основной симптом, показатель	Средняя длительность, дни		
	базисная терапия (группа сравнения)	базисная + ликопид	базисная + КИП, кипферон
Лихорадка	3,9 ± 0,39	2,6 ± 0,9	3,37 ± 0,69
Рвота	1,83 ± 0,11	1,68 ± 0,17	1,8 ± 1,13
Вялость	4,09 ± 0,15	3,8 ± 0,21	3,62 ± 0,62
Сниженный аппетит	4,15 ± 0,14	3,7 ± 0,18	3,6 ± 0,85
Токсикоз	4,16 ± 0,15	3,86 ± 0,5	3,5 ± 1,0
Боли в животе	3,3 ± 0,13	3,2 ± 0,34	3,2 ± 0,75
Частый стул	5,49 ± 0,20	4,9 ± 0,7	4,75 ± 1,15
Диарейный синдром	6,47 ± 0,31	5,8 ± 0,6	5,0 ± 1,25*
Наличие прожилков крови	1,26 ± 0,17	1,2 ± 0,1	1,0 ± 0,5
Спазмированная сигма	2,19 ± 0,19	2,1 ± 0,1	2,0 ± 1,28
Слизь	4,08 ± 0,25	3,8 ± 0,4	3,2 ± 1,18
Зелень	2,05 ± 0,18	1,9 ± 0,15	1,3 ± 1,46
Тенезмы	2,17 ± 0,19	2,3 ± 0,9	2,0 ± 0,6
Число койко-дней	10,05 ± 0,32	8,8 ± 0,27	7,1 ± 0,5*
Санирующая эффективность, %	90,1	95,0	97,1

Примечание. * – различия достоверны ($p < 0,05$).

стационаре больных на фоне традиционного лечения заболевания составило $10,05 \pm 0,32$ койко-дня ($p < 0,05$). Особенно эффективно КИП купировал диарейный синдром. Отмечено достоверное уменьшение длительности данного синдрома в основной группе ($p < 0,05$).

Гематологические показатели в контрольном общем анализе крови у детей при выписке из стационара в основной группе и в группе сравнения практически не различались. Отсюда можно сделать вывод, что КИП, кипферон не оказывают побочных эффектов на кровотоки, не изменяют показатели периферической крови.

При динамическом исследовании кишечной микрофлоры обнаружена также тенденция к ее нормализации: снижалось содержание гемолитической кишечной палочки, исчезал вульгарный протей, повышалось количество бифидо- и лактобактерий. Микробиологическая эффективность данных препаратов выявлена у 90% больных при отсутствии побочных реакций. Важным фактором было отсутствие грибов рода Кандида не только после проведенного лечения, но и при последующем трехмесячном лабораторном контроле. Санирующая эффективность составила 97,1%.

При анализе эффективности ликопида в комплексной терапии дизентерии (см. табл. 3) не выявлено существенных изменений в выраженности и длительности основных клинических симптомов, за исключением тенденции к укорочению продолжительности симптомов интоксикации.

Не менее важным аспектом терапии дизентерии у детей является восстановление дисбаланса иммунного гомеостаза, возникающего у больных. Показатели концентрации про- и противовоспалительных цитокинов у больных с дизентерией Флекснера 2а на фоне различных методов лечения у детей отражены в табл. 4.

Полученные данные свидетельствуют о достоверном увеличении уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α , ИФН- γ в периоде разгара заболевания с тенденцией к восстановлению показателей в периоде реконвалесценции на фоне традиционной терапии, а включение в традиционную терапию иммуномодулирующих препаратов КИП, кипферона и ликопида приводило к нормализации содержания этих провоспалительных цитокинов. Увеличение содержания провоспалительного цитокина ИЛ-4 в периоде реконвалесценции по сравнению с показателями у здоровых детей можно объяснить активацией иммунокомпетентных клеток бактериальными антигенами и преобладанием Th2-пути иммунного ответа в этом периоде заболевания.

Таким образом, применение КИП, кипферона, комплексной терапии острой дизентерии Флекснера 2а у детей сокращает длительность основных клинических проявлений болезни: лихорадки, болевого синдрома, диарейного синдрома, синдрома гемоколита в 1,2–2,5 раза. Ректальные суппозитории “Кипферон” удобны для употребления в детском возрасте и являются альтернативой препаратам, используемым перорально (КИП). Аллергических и токсических реакций на исследуемые препараты не наблюдали. На основании результатов проведенного клинико-лабораторного исследования можно рекомендовать раннее включение иммуотропных препаратов КИП, кипферона и ликопида в комплексную терапию дизентерии Флекснера 2а у детей, особенно протекающих на фоне отягощенного преморбидного анамнеза, для улучшения исходов заболевания и восстановления иммунного гомеостаза.

Таблица 4

Показатели концентрации про- и противовоспалительных цитокинов у детей с дизентерией Флекснера 2а на фоне различных методов лечения

Показатель	Традиционное лечение		КИП, кипферон		Ликопид		Здоровые дети
	разгар	выздоровление	разгар	выздоровление	разгар	выздоровление	
γ -ИФН	15,3 ± 0,8	13,2 ± 1,8	16,1 ± 0,2	12,1 ± 0,3	15,9 ± 0,2	11,8 ± 0,6	10,6 ± 1,4
ИЛ-4	18,6 ± 3,1	20,3 ± 2,2	20,1 ± 1,2	25,2 ± 2,7	20,7 ± 2,8	26,2 ± 0,9	22,2 ± 0,3
ФНО α	26,5 ± 1,3*	24,5 ± 0,9	27,3 ± 1,2	20,3 ± 0,8	31,3 ± 0,3	20,8 ± 0,7	20,1 ± 0,9
ИЛ-1 β	29,6 ± 3,5**	32,2 ± 3,7	28,4 ± 2,8	23,4 ± 1,5	29,1 ± 3,9	23,6 ± 1,7	23,8 ± 2,7
ИЛ-6	47,4 ± 5,6	36,5 ± 2,7	48,4 ± 1,9	32,3 ± 1,5	49,3 ± 3,2	33,5 ± 1,6	30,4 ± 0,6

Выводы

1. В условиях Республики Дагестан дизентерия не утратила традиционности своих проявлений. Преобладающая в последние годы циркуляция “эпидемических” антибиотикорезистентных клонов шигелл Флекснера 2а, обладающих определенными признаками патогенности, определяет современные особенности течения дизентерии в регионе.

2. Включение препаратов КИП, кипферона в “стартовую” комплексную терапию дизентерии способствует более быстрой ликвидации основных симптомов инфекционного процесса, предотвращению затяжного течения заболевания, повышению бактериологической санации.

3. Применение в острый период болезни препаратов иммуномодулирующего действия КИП, кипферона, ликопида обеспечивает нивелирование и нормализацию качественного и количественного дисбаланса ключевых иммунологических параметров у детей, больных дизентерией Флекснера 2а.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горелов А. В., Милютин Л. К., Воротынцева Н. В. и др. Изучение острых кишечных инфекций у детей // Эпидемиол. и инфекц. бол. – 1999. – № 2. – С. 41–45.
2. Горелов А. В. Терапия ОКИ в современных условиях // Вопр. соврем. педиатр. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 72–78.
3. Горелов А. В., Милютин Л. Н., Усенко Д. В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению ОКИ у детей. – М., 2006.
4. Кондрашин Ю. И., Денисов А. К., Мигранова О. М. О практике применения нового отечественного иммунотропного препарата “Кипферон суппозитории” при вирусно-бактериальных инфекциях // Рус. мед. журн. – 2006. – Т. 14, № 19. – С. 1361–1363.
5. Кондрашин Ю. И., Денисов А. К. Перспективы использования нового отечественного иммунобиологического препарата “Кипферон суппозитории” для ректального или вагинального применения в терапии вирусных и бактериальных инфекций у детей // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, № 2. – С. 83–86.
6. Ловердо Р. Г., Леценко Л. П., Тарасенко И. В. Эффективность использования Кипферона в лечении острых кишечных инфекций у детей // Детские инфекции. – 2008. – Прил. (материалы конгресса). – С. 81.
7. Опыт применения Кипферона в практике педиатра. Факты и комментарии: Сборник статей / Под ред. Г. В. Римарчук. – М., 2008. – С. 32.
8. Соболева С. В., Алексанина Н. В., Гузьева В. С., Чернавская Л. Н. Иммуный лактоглобулин для экстренной профилактики сальмонеллезной инфекции // Тезисы докладов Всероссийского IX съезда Всероссийского науч.-практ. о-ва эпидемиологов, микробиологов и паразитологов (Москва, 26–27 апр. 2007 г.). – М., 2007. – Т. 1. – С. 104–105.
9. Тихомирова О. В., Бехтерева М. К., Кветная А. С. Особенности течения дизентерии Флекснера и рациональная этиотропная терапия у детей на современном этапе // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2002. – № 6. – С. 46–52.
10. Учайкин В. Ф., Новокишинов А. А. Этиологическая структура острых кишечных инфекций у детей в г. Москве // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей: Тезисы докладов VIII конгресса детских инфекционистов России. – М., 2009. – С. 139.
11. Феклисова Л. В. Оптимизация результатов лечения детей, больных острыми кишечными инфекциями, при использовании отечественных биологических микробных препаратов // Вестн. РАМН. – 2005. – № 12. – С. 17–24.
12. Chen J., Ng C. P., Rowlands D. K. et al. Interaction between enteric epithelial cells and Peyer’s patch lymphocytes in response to Shigella lipopolysaccharide: effect on nitric oxide and IL-6 release // Wld J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12, N 24. – P. 3895–3900.
13. Ingersoll M. A., Zychlinsky A. ShiA abrogates the innate T-cell response to Shigella flexneri infection // Infect. and Immun. – 2006. – Vol. 74, N 4. – P. 2317–2327.
14. Jennison A. V., Verma N. K. Shigella flexneri infection: pathogenesis and vaccine development // FEMS Microbiol. Rev. – 2004. – Vol. 28, N 1. – P. 43–58.
15. Kim D. W., Lenzen G., Page A. L. et al. The Shigella flexneri effector OspG interferes with innate immuneresponses by targeting ubiquitin-conjugating enzymes // Proc. Natl Acad. Sci. USA. – 2005. – Vol. 102, N 39. – P. 4046–4051.
16. Naik D. G. Prevalence and antimicrobial susceptibility patterns of Shigella species in Asmara, Eritrea, northeast Africa // J. Microbiol. Immunol. Infect. – 2006. – Vol. 39, N 5. – P. 392–395.
17. Phalipon A., Sansonetti P. J. Shigella’s ways of manipulating the host intestinal innate and adaptive immune system: a tool box for survival // Immunol. Cell Biol. – 2007. – Vol. 85, N 2. – P. 119–129.

Поступила 01.02.12