



МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ

Нурматова Наргиза Фатхуллаевна

д.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней
Ташкентской медицинской академии, Ташкент Узбекистан

Кенжаева Сарвиноз Акрамовна

студентка Ташкентской медицинской академии, Ташкент
Узбекистан

ARTICLE INFO

Qabul qilindi: 05-fevral 2023 yil

Ma'qullandi: 10-fevral 2023 yil

Nashr qilindi: 17-fevral 2023 yil

KEY WORDS

хронический гепатит В,
дисбактериоз кишечника,
лечение, биопрепараты, дети.

ABSTRACT

Разработанная методика «нагрузочный» тест *in vitro* применялась для осуществления выбора биопрепарата в коррекции дисбактериоза кишечника (ДК) у 75 детей, больных хроническим гепатитом В (ХГВ). Установлено прямое пропорциональное снижение способности лимфоцитов к Е-розеткообразованию в зависимости от выраженности ДК. При этом, наиболее чувствительным биопрепаратом в тесте *in vitro* явился Бифилакс-иммуно (62,7%), который отличался качественным и количественным составом по сравнению с Лакто-Г (48,0%) и Наримакс-плюс (38,7%), $p < 0,05$. Оценка эффективности целенаправленной терапии позволило повысить результативность лечения на 40,1%. Развитие клинической, биохимической и микробиологической ремиссии было достигнуто в 76,5%, 64,4% и 62,0% соответственно. В связи с чем, детям, больным ХГВ рекомендуется проводить обследование микрофлоры кишечника и тест *in vitro* до назначения биопрепаратов с целью выбора эффективной коррекции ДК с учетом индивидуальной чувствительности организма.

Одним из патогенетических звеньев развития патологического процесса в печени у детей, больных ХГВ являются дисбиотические изменения в кишечнике, которые в результате инициации целого каскада патологических реакций способствуют прогрессированию заболевания. Ранее нашими исследованиями была выявлена высокая частота (99,7%) ДК у детей, больных ХГВ [2]. В условиях хронической вирусной персистенции дисбактериоз способствует развитию нарушений секреторной, моторной и барьерной функций кишечника, которые способствуют генерализации вирусной инфекции с вытекающими отсюда последствиями – полисистемная органная недостаточность. В итоге это приводит к угнетению сопротивляемости макроорганизма и, уже в условиях сочетанной вирусно-бактериальной инфекции,

способствует развитию двух параллельных взаимоусугубляющих процессов [4]. В настоящее время весьма проблематичным остается вопрос о выборе оптимального биопрепарата, в связи с огромным арсеналом пробиотиков [3;5] на фармацевтическом рынке, которые в большинстве случаев применяются «вслепую». Согласно нашим исследованиям, эффективность существующих методов коррекции дисбаланса микроэкологии кишечника составляет всего 62,2%. Учитывая данный факт, а также отмечаемое в последнее время характерное развитие резистентности микробиоты к биопрепаратам [1;6], перед нами стал вопрос о поиске новых диагностических методов, позволяющих в короткие сроки и целенаправленно с максимальным эффектом осуществлять выбор биопрепаратов в коррекции **ДК** у детей, больных ХГВ.

Целью исследования явилась оценка эффективности применения биопрепаратов в коррекции **ДК** с учетом результатов «нагрузочного» теста *in vitro* у детей, больных хроническим гепатитом В.

Материалы и методы исследования. Обследованы 75 детей, больных ХГВ, в возрасте 3-14 лет, госпитализированных в гепатологический центр РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз. Все больные были с **ДК**: II степени было выявлено у 25 детей, III степени – 25 детей и IV степени – 25 детей. Распределение больных детей по активности ХГВ показало, что заболевание протекало в прогрессирующей форме. Так, подавляющее большинство (80,0%) больных имели умеренную (71,7%) и выраженную (28,3%) активность болезни, а у остальных (20,0%) детей диагностировалась минимальная активность заболевания. Давность ХГВ составила $4,1 \pm 0,2$ лет. Диагноз ХГВ основывался на данных анамнеза болезни, клинического обследования, ряда биохимических и инструментальных исследований. Верификация HBV-инфекции проводилась методами ИФА и ПЦР (HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HBcorAb, HBV-ДНК). Кишечную микрофлору изучали в соответствии с методическими рекомендациями, предложенной И.Б. Ершовой (2002).

Для определения чувствительности лимфоцитов к биопрепаратам использован метод «нагрузочный» тест *in vitro* для выбора биопрепарата (Патент UZ IAP 04570, 2012) [2]. 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 пробиотика по сравнению с контрольной пробой, то есть, не утративших способность образовать Е-розетки под влиянием препарата. Этот тип реакции свидетельствует о высокой чувствительности организма 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, утративших способность образовать Е-розетки под

влиянием препаратов. Гипоэргический тип указывает на низкую чувствительности организма к данному препарату.

3-тип реакции - без изменений, т.е. отсутствие разницы между опытной и контрольной пробой, что свидетельствует о не чувствительности организма к данному препарату.

Использовались бактериальные препараты с различным составом биокультур: *Бифилакс-иммуно* - 10×10^9 КОЕ *L.paracasei* CRL-431, *B.animalis* BB-12 в капсуле (Pharmaxx International, Дания), *Лакто-G* - 5×10^9 КОЕ *L.acidophilus*, *B.longum*, *B.bifidum*, *B.infantis* и фруктозоолигосахариды в капсуле (GMP, Грузия) и *Наримакс-плюс* - $2,2 \times 10^8$ КОЕ *L.acidophilus*, *L.rhamnosus*, *B.bifidum*, *St.thermophilus*, *L.bulgaricus*, *L.salivarius* в капсуле (ООО-Витамакс-Е, Ереван).

Биокоррекция **ДК** проводилась на фоне базисной терапии, согласно результатам «нагрузочного» теста с применением высокочувствительного для организма биопрепаратом. Группой сравнения - 30 детей, больных ХГВ, получавших сухие бактериальные препараты: бифидум- и лактобактерин в общепринятых дозах в течение месяца на фоне базисной терапии. Оценка эффективности применяемой терапии проводилась по клиническим, биохимическим и бактериологическим данным.

Статистическая обработка проводилась методом вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента по специальной программе Excel-2010. Различия считали достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Анализ результатов исследований показал (таб.1), 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 иммунотропности 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 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-G* 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-G* 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.

Таблица 1. Результаты «нагрузочного теста» in vitro у детей, больных ХГВ 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 | | | | | | |
| Бифилакс-иммуно % | <u>$68,0 \pm 9,3$</u> | 49,1±1,4 | <u>$64,0 \pm 9,6$</u> | 46,3±1,2 | <u>$56,0 \pm 9,9$</u> | 39,8±1,1 |
| Е-РОК, % | $58,2 \pm 1,2^*$ | | $54,3 \pm 1,2^*$ | | $48,0 \pm 1,1^*$ | |
| КСК, % | $9,1 \pm 0,9^a$ | | $8,0 \pm 0,8^a$ | | $8,2 \pm 0,8^a$ | |
| Лакто-G % | <u>$60,0 \pm 9,8$</u> | 49,1±1,4 | <u>$44,0 \pm 9,9$</u> | 46,3±1,2 | <u>$40,0 \pm 9,8$</u> | 39,8±1,1 |
| Е-РОК, % | $54,1 \pm 1,0^*$ | | $49,0 \pm 1,4$ | | $42,1 \pm 1,1$ | |
| КСК, % | $5,0 \pm 0,7$ | | $2,7 \pm 0,5$ | | $2,3 \pm 0,6$ | |
| Наримакс-плюс % | <u>$44,0 \pm 9,9$</u> | 49,1±1,4 | <u>$40,0 \pm 9,8$</u> | 46,3±1,2 | <u>$32,0 \pm 9,3$</u> | 39,8±1,1 |
| Е-РОК, % | $51,1 \pm 1,1$ | | $47,2 \pm 1,3$ | | $41,2 \pm 1,1$ | |
| КСК, % | $4,8 \pm 0,7^b$ | | $0,9 \pm 0,7^b$ | | $1,4 \pm 0,7^b$ | |
| Гипоэргический тип реакции | | | | | | |
| Бифилакс-иммуно % | <u>$16,0 \pm 7,3$</u> | 49,1±1,4 | <u>$20,0 \pm 8,0$</u> | 46,3±1,2 | <u>$24,0 \pm 8,5$</u> | 39,8±1,1 |
| Е-РОК, % | $44,2 \pm 0,7^*$ | | $39,0 \pm 1,2^*$ | | $33,2 \pm 1,2^*$ | |
| Лакто-G % | <u>$16,0 \pm 7,3$</u> | | <u>$24,0 \pm 8,5$</u> | | <u>$32,0 \pm 9,3$</u> | |
| Е-РОК, % | $43,1 \pm 1,0$ | $37,2 \pm 1,3^*$ | $30,3 \pm 1,1^*$ | | | |
| Наримакс-плюс % | <u>$28,0 \pm 8,9$</u> | 49,1±1,4 | <u>$24,0 \pm 8,5$</u> | 46,3±1,2 | <u>$32,0 \pm 9,3$</u> | 39,8±1,1 |
| Е-РОК, % | $42,1 \pm 1,1$ | | $34,1 \pm 1,1^*$ | | $28,3 \pm 1,1^*$ | |
| Без изменений | | | | | | |
| Бифилакс-иммуно % | <u>$16,0 \pm 7,3$</u> | 49,1±1,4 | <u>$16,0 \pm 7,3$</u> | 46,3±1,2 | <u>$20,0 \pm 8,0$</u> | 39,8±1,1 |
| Е-РОК, % | $48,5 \pm 1,4$ | | $45,8 \pm 1,3$ | | $38,6 \pm 1,3$ | |
| Лакто-G % | <u>$24,0 \pm 8,5$</u> | | <u>$32,0 \pm 9,3$</u> | | <u>$28,0 \pm 8,9$</u> | |
| Е-РОК, % | $48,8 \pm 1,1$ | $46,2 \pm 1,1$ | $38,7 \pm 1,1$ | | | |
| Наримакс-плюс % | <u>$28,0 \pm 8,9$</u> | 49,1±1,4 | <u>$36,0 \pm 9,6$</u> | 46,3±1,2 | <u>$36,0 \pm 9,6$</u> | 39,8±1,1 |
| Е-РОК, % | $48,5 \pm 1,4$ | | $46,9 \pm 1,1$ | | $39,1 \pm 1,1$ | |

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

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

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

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

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.

Таким образом, выявлена взаимосвязь между выраженностью степени *ДК* у детей и состоянием функциональной активности Т-лимфоцитов в плазме крови больных ХГВ. 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* BB-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* BB-12 у детей, больных ХГВ.

Дальнейшим этапом исследования, явилась оценка эффективности биопрепаратов в коррекции *ДК* у детей, больных ХГВ. Применение индивидуально выбранных препаратов оказывало существенное влияние на динамику основных клинических симптомов у детей, больных ХГВ. В частности, клинически 78,4% детей (против 38,3% группы сравнения, $p < 0,05$) ответили положительно. Это нашло отражение в улучшении самочувствия детей, нивелировании жалоб на быструю утомляемость, снижение аппетита и боли в животе у детей основной группы ($p < 0,05-0,001$). Достоверно реже регистрировались такие симптомы, как снижение выраженности метеоризма ($19,5 \pm 6,4\%$), урчания в животе ($16,2 \pm 6,1\%$), обложенности языка и расстройства стула ($13,3 \pm 6,2\%$, $p < 0,05$). Сокращались размеры печени и селезенки соответственно в 2,0 и 1,8 раза ($p < 0,05$ к группе сравнения).

На фоне комплексного лечения с индивидуальным подходом биокоррекцией *ДК* улучшались параметры биохимического гомеостаза в виде снижения выраженности синдромов цитолиза (АлАТ и АсАТ в 2,5 раза, $p < 0,01$ к контролю), холестаза (общего и прямого билирубина в 2 раза) и мезенхимально-воспалительного (гамма-глобулина и тимоловой пробы в 1,8 раза соответственно, $p < 0,001$).

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.2). Количество значительных снижений бифидо- и лактобактерий (<10⁵КОЕ/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 10⁷-10⁸КОЕ/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 10⁷КОЕ/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 10⁸КОЕ/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. Все эти механизмы в конечном итоге способствуют повышению резистентности эпителия, усиливая его барьерные функции и защиту [5].

Таблица 2.

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

| 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. Из представителей условно-патогенной микрофлоры (УПМ) – *St.aureus* et *St.epidermidis* выявлены в 2,3 и 3,5 раза реже соответственно у детей основной группы после лечения (9,3±3,4% и 5,3±2,6% против 20,0±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 привело к улучшению микробиологического статуса кишечника, при котором заметно повышались представители облигатной микрофлоры и снизились УПМ, а также их ассоциации.

Таким образом, 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 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, $p<0,05$).

Выводы.

1. Выявлена взаимосвязь между состоянием функциональной активности Т-лимфоцитов и выраженностью ДК у детей, больных ХГВ. При этом, прямо пропорциональное снижение количества Е-РОК по мере выраженности ДК свидетельствует о несостоятельности рецепторной направленности Т-лимфоцитов к изучаемым препаратам.

2. У детей, больных ХГВ наиболее чувствительным биопрепаратом в тесте *in vitro* явился Бифилакс-иммуно (62,7%), который отличался качественном и количественным составом по сравнению с Лакто-Г (48,0%) и Наримакс-плюс (38,7%, $p < 0,05$).

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

Детям, больным ХГВ необходимо наряду с обследованием на *ДК*, проводить «нагрузочный» тест *in vitro* с первого дня поступления в стационар с целью назначения эффективной и целенаправленной коррекции с учетом индивидуальной чувствительности организма к биопрепаратам.

References:

1. Бондаренко В.М. Дисбактериоз кишечника как клиничко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы / В.М.Бондаренко., Т.В. Мацулевич М.: Медицина, 2007. – С. 36-54.
2. Ершова И.Б. Нарушение кишечного биоценоза у детей и подростков. Методические рекомендации. Луганский государственный медицинский университет. Луганск, 2004.
3. Иноятлова, Ф.И. Роль лямблиозной инвазии в течении хронической вирусной патологии у детей. Совершенствование диагностики и лечения. / Методические рекомендации. / Иноятлова, Ф.И.; Нурматова Н.Ф. с соавт. -2011.
4. Иноятлова, Ф.И. Состояние микрофлоры кишечника у детей с хроническим гепатитом В и лямблиозом. / Иноятлова, Ф.И.; Нурматова Н.Ф. с соавт.// Детские инфекции.- 2012.- Том 11. - №1. - С. 20-23.
5. Клиника, диагностика, и лечение лямблиоза у детей / Е.А.Корниенко, С.Н.Минина, С.А.Фадина, Т.Б.Лобода // Педиатрическая фармакология. – 2009. - Том 6. - №4. - С. 2-7.
6. Нурматова Н.Ф. Параллелизм этиологических агентов: HBV и G.lamblia в течении вирусно-паразитарной инфекции у детей. / Нурматова Н.Ф.; Иноятлова Ф.И. // University Therapeutic Journal. 2020.- Том 2. - №1. - С. 65-66.
7. Современная диагностика лямблиозной инфекции у детей с хроническим гепатитом В. / Иноятлова, Ф.И.; Иногамова, Г.З. с соавт.// Детские инфекции.- 2011.- Том 10. - №2. - С. 57-59.
8. Федосьина Е.А. Бактериальная кишечная микрофлора и заболевания печени / Е.А.Федосьина, М.С.Жаркова, М.В.Маевская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колонопроктологии. – 2009. - №6. – С. 73-81.
9. Approaches to the choice of biopreparations in the correction of intestinal dysbacteriosis in children with chronic hepatitis B associated with lambliasis. / Inoyatova, FI; Nurmatova, NF; Mirzamukhamedov, DM. // Children infections. 2015. T.14.-№2.-P.58-63.
10. Body sensitization to various antigens in children with chronic hepatitis B and concomitant giardiasis. / Nurmatova, NF. – Russian Journal of Immunology. - 2020. T.23.-№4.- P.493-498.
11. Effects of Giardia lamblia infestation on the clinical course of chronic hepatitis B. Abdumadjidova, SU; Inoyatova, Flora Ilyasnova; Nurmatova, NF / Turkish Journal of Gastroenterology. 1998. T.9.-№1.-P.24-27.

12. Method of evaluating the effectiveness of bacteriotherapy of dysbiosis in children with chronic viral hepatitis. / Inoyatova, FI; Nurmatova N.F.. // Patent of invention/—UZ IAP

