

УДК 616.34-022-036-092-053.37

Ольховська О. М.

**Механізми формування варіанту клінічного перебігу кишкових інфекцій у дітей  
раннього віку**

**Харківський національний медичний університет, м. Харків**

**Резюме.** У 81 дитини віком 1 міс – 3 років, хворої на тяжкі форми шигельозу, сальмонельозу та ешерихіозу, досліджено показники імунної відповіді (цитокіни і CD-клітини) в залежності від виразності та наявності основних клінічних проявів хвороби. Виявлено вплив імунних показників на формування інтоксикаційного синдрому і ексикозу, млявості, анорексії, блювоти, олігурії та кетоацидозу.

**Ключові слова:** кишкові інфекції, патогенез, клініка, діти.

**Вступ.** Кишкові інфекції (КІ) до теперішнього часу залишаються актуальною проблемою педіатрії. В гострому періоді КІ у хворих можливий розвиток токсикозу з ексикозом, гіповолемічного шоку, гострої ниркової недостатності, які є основною причиною несприятливих виходів хвороби [1,2,3]. Результатом перенесеної КІ у частки пацієнтів є дисбактеріоз кишечника, хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту, синдром мальабсорбції, токсико-дистрофічний стан та інше, що впливає на подальший психофізичний розвиток дитини, потребує значних економічних витрат батьками. Перебіг КІ, як і будь-якої інфекції, в значній мірі залежить від стану імунної системи, її спроможністю до адекватної відповіді на вторгнення чужорідного агента [3,4,5]. Визначення ролі імунних показників у формуванні клінічних проявів, ступеню тяжкості та перебігу КІ є особливо значимим для практичної ланки охорони здоров'я. Тому багато науковців вивчають медіатори запального процесу, показники клітинної та гуморальної імунної відповіді в різні періоди КІ [6-10]. Поглиблення наших знань щодо патогенезу, прогнозування варіанту перебігу хвороби дозволить удосконалити терапію хворих, своєчасно проводити її корекцію.

Мета роботи – виявлення залежності основних клінічних проявів КІ у дітей від реактивності медіаторів запалення та клітинних факторів імунітету в гострому періоді хвороби.

**Матеріали і методи.** У 81 дитини віком 1 міс – 3 років, хворої на тяжкі форми бактеріальних КІ, проведено вивчення рівнів про- та протизапальних цитокінів периферичної крові і CD-клітин в залежності від наявності чи відсутності основних клінічних проявів. На підставі клініко-лабораторних даних у 36 (44,45%) дітей діагностовано шигельоз, 27 (33,33%) – сальмонельоз, 18 (22,22%) – ешерихіоз. Поряд зі загально прийнятими методами дослідження, проводили визначення рівнів інтерлейкінів (ІЛ) крові (твердофазним

імуноферментним методом) і вмісту популяцій імунних клітин (методом непрямой імунофлюоресценції з використання моноклональних антитіл до поверхневих антигенів лімфоцитів CD). Оцінку достовірності відмінностей між групами проводили зі застосуванням непараметричного методу за U-критерієм Уїлкоксона (Уїтні-Манна). Математично-статистичну обробку отриманих результатів проводили із застосуванням програми Statistica.

**Отримані результати та їх обговорення.** Результати вірогідності різниці окремих лабораторних показників в залежності від наявності основних клінічних симптомів КІ у дітей раннього віку надано в таблиці.

Таблиця

Достовірність різниці лабораторних показників хворих на КІ в залежності від наявності основних клінічних проявів, (z, за U- критерієм Уїлкоксона (Манна-Уїтні)

| Показник      | Інтоксикація       | Млявість           | Анорексія         | Біль живота | Бльовота          | Ексікоз            | Олігурія | Кетоацидоз         | Діарея |
|---------------|--------------------|--------------------|-------------------|-------------|-------------------|--------------------|----------|--------------------|--------|
| ІЛ-1, ПКГ\МКЛ | 5,12 <sup>3</sup>  | 2,11 <sup>1</sup>  | -0,31             | -0,77       | 1,41              | 3,89 <sup>3</sup>  | 0,90     | 2,05 <sup>1</sup>  | -0,72  |
| ІЛ-2, ПКГ\МКЛ | 5,64 <sup>3</sup>  | 2,60 <sup>2</sup>  | -1,51             | -0,54       | 2,11 <sup>1</sup> | 4,49 <sup>3</sup>  | 1,08     | 2,64 <sup>2</sup>  | -1,03  |
| ІЛ-4, ПКГ\МКЛ | 3,71 <sup>3</sup>  | 1,55               | -0,76             | -0,52       | 1,97 <sup>1</sup> | 3,45 <sup>3</sup>  | 0,73     | 1,63               | -1,61  |
| ІЛ-6, ПКГ\МКЛ | 5,69 <sup>3</sup>  | 1,77               | -1,66             | -0,58       | 1,99 <sup>1</sup> | 4,37 <sup>3</sup>  | 0,83     | 2,67 <sup>2</sup>  | -0,39  |
| ІЛ-8, ПКГ\МКЛ | 4,86 <sup>3</sup>  | 1,79               | -1,29             | -1,13       | 2,73 <sup>2</sup> | 4,93 <sup>3</sup>  | 1,16     | 2,70 <sup>2</sup>  | -0,55  |
| CD3 (%)       | -5,72 <sup>3</sup> | -1,96 <sup>1</sup> | 1,43              | 0,19        | -0,87             | -3,64 <sup>3</sup> | -0,34    | -1,06              | 0,18   |
| CD4 (%)       | -6,98 <sup>3</sup> | -1,45              | 1,14              | 0,44        | -0,99             | -5,12 <sup>3</sup> | -1,55    | -2,22 <sup>1</sup> | 0,29   |
| CD8 (%)       | -6,80 <sup>3</sup> | -1,80              | 2,33 <sup>1</sup> | -0,33       | -1,89             | -4,38 <sup>3</sup> | -1,04    | -2,29 <sup>1</sup> | -0,23  |
| CD14(%)       | -5,15 <sup>3</sup> | -1,09              | 1,39              | 0,44        | -0,76             | -2,61 <sup>3</sup> | -0,85    | -1,06              | 0,98   |
| CD16(%)       | -2,50 <sup>3</sup> | -0,64              | 0,86              | 0,38        | -0,08             | -2,12 <sup>1</sup> | -1,23    | -0,52              | 1,07   |
| CD19(%)       | -2,09 <sup>3</sup> | 0,08               | 2,21 <sup>1</sup> | -1,39       | 1,13              | 0,49               | -0,49    | -0,19              | 0,13   |

Примітка: вірогідність ознаки <sup>1</sup> - P<0,05; <sup>2</sup> - P<0,01; <sup>3</sup> - P<0,001.

Аналіз отриманих даних свідчить про достовірну різницю за показниками імунної відповіді (цитокінами і CD-клітинами) в залежності від ступеню виразності інтоксикаційного синдрому, P<0,001. Так, порівняння вмісту цитокінів периферичної крові хворих в гострому періоді в залежності від ступеню виразності інтоксикаційного синдрому виявило вірогідне підвищення останніх у хворих із значною інтоксикацією: ІЛ-1, z=5,123; ІЛ-2, z=5,641; ІЛ-4, z=3,705; ІЛ-6, z=5,695; ІЛ-8, z=4,862; (P<0,001 для всіх). В той же час, у цих хворих виявлено значне зниження вмісту CD-лімфоцитів: CD3, z=-6,716; CD4, z=-6,804; CD8, z=-6,804; CD14, z=-5,148; CD16, z=-2,501; CD19, z=-2,098, ( P<0,001). Отже, підвищення вмісту інтерлейкінів периферичної крові на фоні зниження показників вмісту CD-лімфоцитів сприяє розвитку інтоксикаційного синдрому у хворих.

Виявлено, що підвищення рівнів ІЛ-1 і ІЛ-2 у поєднанні зі зниженням вмісту CD3-клітин супроводжує розвиток млявості хворих. Так, у хворих з симптомом млявості вірогідно вищими спостерігали рівні цитокінів ІЛ-1 ( $z=2,11$ ;  $p<0,05$ ) та ІЛ-2 ( $z=2,60$ ;  $p<0,01$ ). В той же час при наявності цього симптому вірогідно нижче був рівень CD3 ( $z=-1,975$ ;  $p<0,05$ ).

На розвиток анорексії у хворих впливало підвищення вмісту CD8 ( $z=2,333$ ;  $p<0,05$ ) і CD19-клітин ( $z=2,209$ ;  $p<0,05$ ), яке було вірогідним при порівнянні з показниками дітей, у яких відмови від їжі не спостерігали.

Нами виявлено вірогідну різницю за показниками ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8 дітей в залежності від наявності блювоти. При відсутності синдрому блювоти рівні цих інтерлейкінів у хворих були вірогідно нижчими: ІЛ-2 ( $z=2,107$ ;  $p<0,05$ ), ІЛ-4 ( $z=1,79$ ;  $p<0,05$ ), ІЛ-6 ( $z=1,998$ ;  $p<0,05$ ), ІЛ-8 ( $z=2,728$ ;  $p<0,01$ ). Тож підвищення рівнів вище зазначених цитокінів сприяє розвитку блювоти при КІ у дітей.

Виявлено суттєві розбіжності показників імунної відповіді в залежності від наявності ознак ексікозу. Нами виявлено вірогідно вищі рівні цитокінів у хворих з симптомом дегідратації (ІЛ-1:  $z=3,895$ ; ІЛ-2:  $z=4,498$ ; ІЛ-4:  $z=3,454$ ; ІЛ-6:  $z=4,374$ ; ІЛ-8:  $z=4,932$ ;  $p<0,001$  для всіх). Вміст CD-клітин у цих хворих був вірогідно нижче (CD3:  $z=-3,636$ ,  $p<0,001$ ; CD4:  $z=-5,119$ ,  $p<0,001$ ; CD8:  $z=-4,382$ ,  $p<0,001$ ; CD14:  $z=-2,609$ ,  $p<0,01$ ; CD16:  $z=-2,124$ ,  $p<0,05$ ). Можна припустити, що виразна цитокінова реактивність на фоні зниження показників клітинного імунітету сприяє розвитку дегідратаційного синдрому.

Проведення порівняльного аналізу виявило суттєву різницю за концентрацією ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8 та вмістом CD4 і CD8 у хворих в залежності від наявності ознак кетоацидозу. Так, розвитку кетоацидозу сприяли вірогідно вищий рівень цитокінів ІЛ-1 ( $z=2,046$ ;  $p<0,05$ ), ІЛ-2 ( $z=2,638$ ;  $p<0,01$ ), ІЛ-6 ( $z=2,669$ ;  $p<0,01$ ), ІЛ-8 ( $z=2,702$ ;  $p<0,01$ ) і вірогідно низькі показники вмісту CD4 ( $z=-2,215$ ;  $p<0,05$ ) і CD8-лімфоцитів ( $z=-2,299$ ;  $p<0,05$ ) у порівнянні до хворих, в клінічній картині яких кетоацидоз не реєстрували.

Нами не виявлено вірогідної різниці в рівнях досліджуваних показників у дітей в залежності від наявності діарейного синдрому.

Таким чином, виявлено суттєві розбіжності в рівнях окремих лабораторних показників в залежності від наявності чи відсутності тих чи інших клінічних симптомів. Значній інтоксикації сприяло підвищення рівнів цитокінів периферичної крові, зниження вмісту CD-клітин. Підвищення рівнів цитокінів ІЛ-1 і ІЛ-2 сприяло розвитку млявості, кетоацидозу та ознак дегідратації, окрім того, підвищення рівню ІЛ-2 – розвитку блювоти. Підвищення вмісту цитокінів ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8 супроводжувало появу синдрому блювоти і дегідратації, а ІЛ-6 та ІЛ-8 – ще й розвиток кетоацидозу. Поява ознак дегідратації відбувалась на тлі низьких показників клітинної ланки імунної відповіді (CD3, CD4, CD8, CD14, CD16),

млявості – низького вмісту CD3, кетоацидозу – низького вмісту CD4 і CD8–клітин. Високі показники CD8 і CD19–клітин сприяли розвитку анорексії. Отже, визначення вище наведених лабораторних показників хворих на гострі КІ може бути перспективним щодо пошуку шляхів удосконалення терапії. На нашу думку, призначення засобів, які спроможні відновлювати виявлені нами порушення імунної відповіді, сприяли б швидкій регресії клінічних симптомів і прискорювали одужання хворих.

#### **Висновки.**

1. У дітей раннього віку, хворих на бактеріальні кишкові інфекції, відбуваються зміни показників загально запальної реакції та імунної відповіді.
2. Виразність цитокинової реакції та клітинної ланки імунітету обумовлює формування особливостей сімеотики хвороби.
3. Ступінь виразності інтоксикаційного синдрому і синдрому ексикозу визначається рівнем підвищення цитокінів (IL–1, IL–2, IL–4, IL–6, IL–8) і зниження показників вмісту CD–клітин (CD3, CD4, CD8, CD14, CD16–лімфоцитів) периферичної крові хворих на КІ.
4. Виявлене зниження показників клітинного імунітету є теоретичною підставою щодо можливості використання в терапії хворих на КІ імунокорегуючих засобів.

#### **Список літератури.**

1. Георгіянц М. А. Септичний шок у дітей. Принципи діагностики та інтенсивної терапії: Навч. посіб. для лікарів–інтернів і лікарів–слухачів закл. (ф–тів) післядиплом. освіти / М. А. Георгіянц, В. А. Корсунов. – Х.: Золоті сторінки, 2009. – 248с.
2. Yamaguchi H. Escherichia coli endotoxin enhances acute renal failure in rats after thermal injury / H. Yamaguchi, T. Kita, H. Sato // *Burns*. – 2003. – V. 29(2). – P. 133–138.
3. McKiernan C. A. Circulatory shock in children: an overview / C. A. McKiernan, S. A. Lieberman // *Pediatr. Rev.* – 2005. – V. 26(12). – P. 451–60.
4. Buzby J. C. The economics of enteric infections: human foodborne disease costs / J. C. Buzby, T. Roberts // *Gastroenterology*. – 2009. – V. 136. – P. 1851–1862.
5. Дьяченко А. Г. Иммунология и иммунопатология острых кишечных инфекций, вызванных патогенными энтеробактериями / А. Г. Дьяченко, П. А. Дьяченко // *Вісник СумДУ*. – 2001. – № 1. – С. 10–17.
6. Sharma R. Balance of bacterial pro– and anti–inflammatory mediators dictates net effect of enteropathogenic Escherichia coli on intestinal epithelial cells / R. Sharma, S. Tesfay, F. L. Tomson [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2006. – V. 290. – P. 685–694.
7. Кузнецов С.В. Роль простагландинів у формуванні клінічного варіанту перебігу шигельозу у дітей / С.В. Кузнецов, Т.С. Жаркова // *Современная педиатрия*. – 2010. – № 3. – С. 58–60.

8. Хандамирова О. О. Цитокиновый профиль у детей с воспалительными заболеваниями кишечника / О. О. Хандамирова // Педиатрическая фармакология. – 2008. – Т. 5, № 6. – С. 132–132.
9. Мощич О. П. Интерлейкін –1 при гострих кишкових інфекціях у дітей / О. П. Мощич, С.О. Крамарев, О.В. Корбут, І.В. Шпак // Інфекційні хвороби. – 2004. – № 1. – С. 77–78.
10. Жеребцова Н. Ю. Провоспалительные цитокины при острых кишечных инфекциях, вызванных энтеробактериями, у детей / Н. Ю. Жеребцова, Д. А. Валишин, А. Р. Мавзютов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2007. – № 3. – С. 48–52.

**Ольховская О. Н.**

**Механизмы формирования варианта клинического течения кишечных инфекций у детей раннего возраста**

**Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков**

**Резюме.** У 81 ребенка возрастом 1 мес – 3 лет, больного тяжелой формой шигеллеза, сальмонеллеза и эшерихиоза, исследованы показатели иммунного ответа (цитокины и CD-клетки) в зависимости от выраженности и наличия основных клинических проявлений заболевания. Выявлено влияние иммунных показателей на формирование интоксикационного синдрома и эксикоза, вялости, анорексии, рвоты, олигурии и кетоацидоза.

**Ключевые слова:** кишечные инфекции, патогенез, клиника, дети.

**Olkhovska O. N.**

**Mechanisms of forming of variants of clinical course of intestinal infections of early age children**

**Kharkov national medical university, Kharkov**

**Summary.** At 81 1 mo– 3 years old children with severe forms of Shigellosis, Salmonellosis and Escherichiosis the indexes of immune response (cytokines and CD-cells) depending on expressiveness and presence of main clinical symptoms of diseases were investigated. Influence of immune indexes on forming of toxicity syndrome and degidratation, malaise, anorexia, vomiting, oliguria and ketoacidosis were discovered.

**Keywords:** intestinal infections, pathogenesis, clinical symptoms, children.

