

# ОСОБЛИВОСТІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ НЕСПЕЦИФІЧНОГО ЧИННИКА ЗАХИСТУ ТА МІКРОФЛОРИ КИШЕЧНИКУ В ДІТЕЙ З АРТРОПАТІЯМИ

Доц. В. М. Савво, Т. О. Твердохліб

Харківська медична академія післядипломної освіти

Нормальна мікрофлора має надзвичайно важливе загальнобіологічне значення в життєдіяльності людини, виконуючи й регулюючи багато функцій організму. Лізоцим впливає на нормофлору кишечника, сприяючи адгезії до рецепторів представників біфідо- і лактофлори слизової оболонки шлунково-кишкового тракту. Дослідження стану мікрофлори кишечника в дітей у гострому періоді реактивних артритів (ReA) засвідчило, що в усіх хворих виявлено порушення кишкового мікробіоценозу у вигляді зниження титрів основних показників кишкової флори, зниження кількості біфідо- й лактобактерій. На тлі пригнічення нормальної мікрофлори кишечнику спостерігалася проліферація умовно-патогенних мікроорганізмів. У гострому періоді ReA II ст. дисбіозу визначено в 62,5 %, а I ст. — у 37,5 % хворих. Через 9–12 міс. від початку захворювання в дітей у періоді ремісії домінувала I ст. дисбіозу, а під час затяжного та рецидивуючого ReA в усіх хворих діагностовано II ст. дисбіозу. Під час дослідження лізоциму в сироватці крові дітей, хворих на ReA в гострому періоді, встановлено значний його дефіцит порівняно з референтними показниками. Виявлено достовірний зв'язок між рівнем лізоциму і ступенем дисбіозу.

**Ключові слова:** реактивний артрит, дисбіоз, лізоцим, діти.

## ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ФАКТОРА ЗАЩИТЫ И МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ С АРТРОПАТИЯМИ

Доц. В. М. Савво, Т. А. Твердохлеб

Нормальная микрофлора имеет чрезвычайно важное общебиологическое значение в жизнедеятельности человека, выполняя и регулируя многие функции организма. Лизоцим влияет на нормофлору кишечника, способствуя адгезии к рецепторам представителей бифидо- и лактофлоры слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Исследование состояния микрофлоры кишечника у детей в остром периоде реактивных артритов (ReA) показало, что у всех больных выявлены нарушения кишечного микробиоценоза в виде снижения титров основных показателей кишечной флоры, снижения количества бифидо- и лактобактерий. На фоне угнетения нормальной микрофлоры кишечника наблюдалась пролиферация условно-патогенных микроорганизмов. В остром периоде ReA II ст. дисбиоза определена у 62,5 %, а I ст. — у 37,5 % больных. Через 9–12 мес. от начала заболевания у детей в периоде ремиссии доминировала I ст. дисбиоза, а при затяжном и рецидивирующем течении ReA у всех больных диагностирована II ст. дисбиоза. При исследовании лизоцима в сыворотке крови у детей, больных ReA в остром периоде, установлен значительный его дефицит в сравнении с референтными показателями. Выявлена достоверная связь между уровнем лизоцима и степенью дисбиоза.

**Ключевые слова:** реактивный артрит, дисбиоз, лизоцим, дети.

## ESPECIALLY THE RELATIONSHIP OF THE NONSPECIFIC PROTECTION FACTOR AND INTESTINAL MICROBIOCENOSIS AT CHILDREN WITH REACTIVE ARTHRITIS

V. M. Savvo, T. O. Tverdokhleba

Normal microflora is very important general biological significance in human life, it carries out and regulates some body functions. Lysozym affects on intestinal normoflora, promotes adhesion to receptors of representatives bifido- and lactoflora of a mucous membrane of the gastrointestinal tract. Research of the state of intestinal microflora in the acute ReA period showed that all patients had violations of an intestinal microbiocenosis in the form of low titers of main intestinal flora indicators, reducing the number of bifidobacteria and lactobacilli. On the background of oppression of the normal intestinal flora we observed the proliferation of conditionally pathogenic microorganisms. In the acute phase of ReA st. II dysbiosis identified in 62.5 % of patients, and in the acute phase of ReA st. I — in 37.5 % of patients. The content of lysozym in serum of ReA patients in the acute phase was found a significant deficit in comparison with the reference values. The clear correlation between the level of lysozym and degree of a dysbiosis was established.

**Keywords:** reactive arthritis, dysbiosis, lysozym, children.

Хвороби кістково-м'язової системи розглядаються в усьому світі як одна з найпоширеніших патологій сучасного суспільства. За прогнозами ВООЗ, до 2020 р. на артрити хворітимуть 20 % людської популяції [10].

У різних країнах частота реактивного артриту (РеА) становить від 8 до 41 %. Поширеність запальних захворювань у дітей становить 75,1 випадку на 100000 дитячого населення [1, 6, 11, 13]. У структурі ревматичних захворювань у дітей до 14 років РеА складають 56 %, у підлітків — 37 %.

Патогенетичні механізми РеА до кінця не з'ясовані [15, 16, 17]. Різноманіття клінічних проявів і варіабельність перебігу РеА нерідко призводять до діагностичних помилок, несвоєчасного початку етіопатогенетичної терапії і, як наслідок цього, хронізації патологічного процесу або трансформації РеА в інші хронічні захворювання суглобів [8, 9].

Складнощі діагностики пов'язані ще і з тим, що інфекція, яка передуює розвитку РеА, не завжди буває яскраво виражена. У зв'язку з цим для виявлення критичного агента РеА особливого значення набувають дані додаткових лабораторних досліджень [3].

Відома важлива роль стану стінки кишечника в патогенезі артропатій [6]. У літературі мало праць, які досліджують стан кишкової флори й неспецифічних чинників захисту у хворих на РеА. Усі ці дослідження проводили для дорослого контингенту хворих.

Тому актуальним завданням є обстеження стану кишкової флори і неспецифічних чинників захисту в дітей із РеА з метою виявлення прогностичних чинників для діагностики перебігу РеА.

Бактеріальні модуліни біфідо- та лактобактерій стимулюють лімфоїдний апарат, синтез імуноглобулінів, інтерферонів, цитокінів, збільшують рівень пропердину й комплементу, підвищують активність лізоциму та сприяють зменшенню проникності судинних тканинних бар'єрів для токсичних продуктів патогенних мікроорганізмів, перешкоджають транслокації бактерій у внутрішні органи та кров [5, 8, 12, 14].

У свою чергу, лізоцим впливає на нормофлору кишечника, сприяючи адгезії до рецепторів

представників біфідо- й лактофлори слизової оболонки шлунково-кишкового тракту [4, 7]. Лізоцим — це фермент, який руйнує мукополісахариди бактеріальних оболонок. Останнім часом у літературі з'явилися нові повідомлення, що підтверджують важливу роль лізоциму в боротьбі організму з інфекційним початком, який багато в чому визначає антиінфекційну резистентність слизових оболонок. Лізоцимна система є вірогідною ланкою для виникнення конкурентних співвідношень зі специфічним імунітетом. У численній вітчизняній і зарубіжній літературі накопичено факти, що свідчать про можливість використання лізоцимного тесту (сироваткового лізоциму) в клінічній медицині як допоміжного лабораторного методу для відстежування процесу перебігу та прогнозу низки інфекційних та неінфекційних захворювань і про ефективність проведеного лікування [2].

Актуальним завданням є дослідження стану неспецифічного чинника захисту (лізоциму), взаємозв'язок його з кишковою флорою в дітей із метою виявлення прогностичних чинників для діагностики перебігу РеА. Розв'язання цих питань дасть змогу своєчасно визначити перехід захворювання в затяжний і рецидивуючий варіанти.

**Мета** роботи — удосконалення діагностики та визначення чинників, що впливають на перебіг РеА в дітей на основі вивчення мікрофлори кишечника і неспецифічного чинника захисту (лізоциму).

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 40 дітей, хворих на РеА, у гострому періоді і через 9–12 міс. від початку захворювання. У віці від 2 до 6 років було 19 дітей (47,5 %), від 7 до 14 років — 21 (52,5 %). Хлопчиків було 22 (55,0 %), дівчаток — 18 (45,0 %). Контрольну групу склали 23 здорові дитини. Групи були ідентичні за віком та статтю. Була отримана згода на дослідження.

Діагноз РеА встановлювався згідно з Наказом МОЗ України від 19.07.2005 № 362 «Протокол діагностики та лікування хвороб кістково-м'язової системи та сполучної тканини у дітей МКХ-X M00-M25 артропатії». Визначення ступеня

порушень мікробіоценозу товстої кишки проводили на підставі Наказу МОЗ України від 29.01.2013 № 59 «Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення».

Для кількісного визначення лізоциму використовували сироватку крові дітей. У цьому тесті застосували метод «сендвіча» ІФА-аналізу з двома специфічними антитілами до лізоциму людини. Дослідження проводили, використовуючи лабораторний набір Lysozym ELISA Kit immundiagnostic AG (Австрія).

Оцінка результатів проведених досліджень проводилася за допомогою програми Statistica для ОС Windows (версія 10.0), Microsoft Excel 2012, MATLAB 2015a.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження стану мікрофлори кишечника в гострому періоді РеА засвідчило, що в усіх хворих виявлено порушення кишкового мікробіоценозу у вигляді зниження титрів основних показників кишкової флори, зниження кількості біфідо- й лактобактерій. На тлі пригнічення нормальної мікрофлори кишечника спостерігалася проліферація умовно-патогенних мікроорганізмів. Виявлені зміни мікробного пейзажу кишечника на користь його заселення потенційно патогенними мікроорганізмами пояснюються зниженням колонізаційної резистентності нормальної мікрофлори. У цьому разі заселення організму хворого сторонніми мікробами призводить до їх транслокації через стінку кишечника й виникнення ендогенної інфекції або суперінфекції різної локалізації. Підвищена проникність у разі дисбіозу крізь кишкову стінку антигенів бактерій і їх токсинів є важливим чинником сенсibilізації організму до мікробних антигенів і розвитку РеА.

Таблиця 1

Вміст лізоциму у хворих на РеА, гострий перебіг, залежно від ступеня дисбіозу

Показник	Гострий перебіг, стадії		Контрольна група, n = 23
	I, n = 15	II, n = 25	
Лізоцим, нг/мл	272,9 (82,1; 638,4)	223,0 (137,5; 400,0)	1250,0 (669,9; 4217,4)

Примітка:  $p < 0,01$ .

Що стосується ступеня дисбіозу, то в гострому періоді II ст. РеА визначено в 62,5 %, а I ст. — у 37,5 % хворих. Через 9–12 міс. від початку захворювання у 31 (77,5 %) хворого зазначено ремісію захворювання, у 4 (10 %) діагностовано ремісію захворювання, у 5 (12,5 %) — рецидивуючий перебіг РеА.

Порівнюючи дані мікрофлори кишечника в дітей із ремісією і з затяжним або рецидивуючим перебігом РеА, установлено, що в разі ремісії домінувала I ст. дисбіозу (у 87,1 % хворих), а під час затяжного та рецидивуючого РеА в усіх хворих діагностовано II ст. дисбіозу.

Визначення вмісту лізоциму в сироватці крові в дітей, хворих на РеА, у гострому періоді виявлено його зниження в 5,4 разу порівняно з нормою. Установлено тісний зворотний зв'язок зі ступенем дисбіозу (табл. 1), найбільше зниження лізоциму в сироватці визначено в разі II ст. дисбіозу (223,0 нг/мл), у I ст. також було знижено вміст лізоциму в сироватці крові (272,9 нг/мл) порівняно з контрольною групою (1250,0 нг/мл) ( $p < 0,01$ ).

Через 9–12 міс. від початку захворювання визначено нормалізацію рівня лізоциму (табл. 2), однак порівнюючи його значення в дітей у періоді ремісії й у хворих із затяжним і рецидивуючим перебігом РеА (табл. 3), установлено, що в останніх мало достовірне зниження вмісту лізоциму ( $p < 0,01$ ).

Окрім того, у дітей, хворих на РеА, зі збереженою II ст. дисбіозу після проведеної базисної терапії через 9–12 міс. від початку захворювання (табл. 4) лізоцим був достовірно нижче (625,25 нг/мл) порівняно з I ст. (1394,0 нг/мл) ( $p = 0,0175$ ).

Отримані результати свідчать про те, що у хворих на РеА наявний дефіцит лізоциму, який руйнує мукополісахариди бактеріальних стінок і таким чином визначає неспецифічну

Таблиця 2

Вміст лізоциму у хворих на РеА, гострий перебіг, і через 9–12 міс. від початку захворювання

Показник	Гострий перебіг	Через 9–12 міс.	Контрольна група
Лізоцим, нг/мл	229,5 (131,3; 566,0)	1047,5 (244,0; 3395,0)	1250,0 (669,9; 4217,4)

Примітка:  $p < 0,01$ .

Таблиця 3

Концентрація лізоциму у хворих на РеА через 9–12 міс. залежно від перебігу захворювання

Показник	Період ремісії, n = 31	Затяжний та рецидивуючий перебіг, n = 9
Лізоцим, нг/мл	1350,0 (625,5; 3400,0)	370,0 (155,5; 565,0)

Примітка:  $p < 0,05$ .

резистентність слизових оболонок. Дефіцит лізоциму знижує антиадгезивні й біфідогенні властивості травних секретів, що створює умови для активації умовно-патогенних мікробів, тобто дисбіозу з розвитком ендогенної інфекції та зниження протиінфекційної резистентності.

### ВИСНОВКИ

1. У всіх хворих на РеА встановлено порушення кишкового мікробіоценозу кишечника.

2. У гострому періоді II ст. дисбіозу (субкомпенсований) визначено у 62,5 %, а I ст. (компенсований) — у 37,5 % дітей. Через 9–12 міс. від початку захворювання в дітей у разі ремісії домінувала I ст. дисбіозу, а під час затяжного та рецидивуючого РеА в усіх хворих діагностовано II ст. дисбіозу.

Таблиця 4

Вміст лізоциму у хворих на РеА залежно від ступеня дисбіозу через 9–12 міс. від початку захворювання

Показник	Стадія дисбіозу	
	I	II
Лізоцим, нг/мл	1394,00 (356,00; 3508,5)	625,25 (171,85; 1535,5)

Примітка:  $p = 0,0175$ .

2. У гострому періоді РеА визначено значний дефіцит лізоциму в сироватці крові.

3. Виявлено достовірний зворотний зв'язок рівня лізоциму в сироватці крові зі ступенем дисбіозу.

4. Через 9–12 міс. від початку захворювання в разі порівняння значень лізоциму в дітей у періоді ремісії й у хворих із затяжним і рецидивуючим перебігом РеА встановлено, що в останніх мало достовірне зниження вмісту лізоциму.

Вивчення стану мікрофлори кишечника і неспецифічного чинника захисту (лізоциму) в дітей дасть змогу в перспективі прогнозувати перебіг РеА й індивідуалізувати призначення лікувально-профілактичних заходів такому контингенту хворих.

### СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. *Бережний В. В.* Клінічна ревматологія дитячого віку : навчальний посібник / В. В. Бережний, Т. В. Марушко, Ю. В. Марушко. — К., 2013. — 270 с.
2. *Брязгунов И. П.* Длительные субфебрилитеты у детей (клиника, этиология, патогенез и лечение) / И. П. Брязгунов. — 2-е изд. — М. : Мед. информ. агентство, 2008. — 240 с.
3. *Гапонова Т. В.* Клинико-иммунологические взаимосвязи при реактивных артритах различной этиологии : дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.00.05 / Т. В. Гапонова. — СПб : СПбМАПО, 2009. — 129 с.
4. *Дранник Г. Н.* Введение в клиническую иммунологию / Г. Н. Дранник, А. Н. Дранник. — К. : Юстон, 2015. — 200 с.
5. Кишечная микробиота и функциональные заболевания кишечника / С. М. Ткач, К. С. Пучков, А. К. Сизенко, Ю. Г. Кузенко // *Сучасна гастроентерологія*. — 2014. — № 1. — С. 118–129.
6. *Коваленко В. Н.* Національний підручник з ревматології / В. Н. Коваленко, Н. М. Шуба. — К. : Моріон, 2013. — 672 с.
7. *Копанев Ю. А.* Взаимосвязь функции местного иммунитета и микробиоценоза кишечника, возможности иммунокоррекции дисбактериоза / Ю. А. Копанев // *Лечащий врач*. — 2009. — № 9. — С. 66–69.
8. *Куриная Е. Г.* Пробиотики, пребиотики и кишечная микрофлора: современный взгляд / Е. Г. Куриная // *Сучасна гастроентерологія*. — 2014. — № 5. — С. 111–118.
9. *Марушко Т. В.* Реактивні артропатії у дітей / Т. В. Марушко // *Здоров'я України*. — 2012. — № 2. — С. 43–44.

10. Натальченко Г. И. Этиопатогенез, клиника, диагностика реактивных артритов у детей : (обзор литературы) / Г. И. Натальченко // Перинатология и педиатрия. — 2011. — № 2. — С. 110–112.
11. Омельченко Л. И. Актуальные вопросы вторичной профилактики суставного синдрома у детей / Л. И. Омельченко, Е. А. Ошлянская // Современная педиатрия. — 2010. — № 1 (29). — С. 43–47.
12. Резніченко Ю. Г. Характеристика мікробного пейзажу кишечника у дітей раннього віку — мешканців районів зі значним антропогенним навантаженням та шляхи корекції виявлених порушень / Ю. Г. Резніченко, М. О. Ярцева, О. М. Камишний // Здоровье ребенка. — 2012. — № 8. — С. 55–59.
13. Тактические подходы к диагностике и лечению реактивного артрита у детей в деятельности врача общей практики / Ю. Г. Бурмак, Л. П. Черехаина, Л. В. Зенина [и др.] // Укр. мед. альманах. — 2009. — № 3. — С. 33–34.
14. Характеристика мікробіоценозу товстої кишки в дітей преддошкільного віку, хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану із залізодефіцитною анемією / О. І. Сміян, Х. І. Василюшин, Т. П. Бинда, К. Г. Козлова // Здоровье ребенка. — 2014. — № 1. — С. 20–24.
15. Kim P. S. Reactive arthritis / P. S. Kim, T. L. Klausmeier, D. P. Orr // Journal of Adolescent Health. — 2009. — № 44. — P. 309–315.
16. Reactive arthritis / M. Rihl, A. Klos, L. Kohler, J. G. Kuipers // Best Practice & Research Clinical Rheumatology. — 2006. — Vol. 20, № 6. — P. 1119–1137.
17. Selmi C. Diagnosis and classification of reactive arthritis / C. Selmi, M. E. Gershwin // Auto-immunity Reviews. — 2014. — Vol. 13. — P. 546–549.

## ВЕЛЬМИШАНОВНІ КОЛЕГИ!

Пропонуємо Вам передплатити журнал  
**«ПРОБЛЕМИ БЕЗПЕРЕРВНОЇ МЕДИЧНОЇ ОСВІТИ ТА НАУКИ»**  
 на 2016 рік  
 Вартість одного номера — 46 грн

ф. СП-1			<b>АБОНЕМЕНТ</b>								
			На газету журнал	89215 (індекс видання)							
(найменування видання)			Кількість комплектів								
на 200 ___ рік по місяцях											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куди: _____ (поштовий індекс)			_____ (адреса)								
Кому: _____ (прізвище, ініціали)											
<b>ДОСТАВНА КАРТКА-ДОРУЧЕННЯ</b>											
пв місце літер		На газету журнал		_____ (індекс видання)							
(найменування видання)			Кількість комплектів								
Вартість	передплати	грн.	кон.	Кількість комплектів							
	нерезадсування	грн.	кон.								
на 200 ___ рік по місяцях											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
поштовий індекс		місто/село _____									
код вулиці		область _____									
бул. корп. кв.		район _____									
_____ вулиця		_____									
прізвище, ініціали											