

14. Little M.P. A Model of Cardiovascular Disease Giving a Plausible Mechanism for the Effect of Fractionated Low-Dose Ionizing Radiation Exposure / M.P. Little, A. Gola, I. Tzoulaki // PLoS Computational. Bio. – 2009. – V. 5, #10. – e.1000539.

**Реферати**

**ПОКАЗАТЕЛИ ХОЛЕСТЕРИНА И ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ЛИЦ С ПРИЗНАКАМИ ВЕГЕТО-СОСУДИСТОЙ ДИСТОНИИ, ПРОЖИВАВШИХ НА ТЕРРИТОРИИ, ЗАГРЯЗНЕННОЙ РАДИОНУКЛИДАМИ**

**Соколенко В.Л.**

Оценивали связь между уровнем холестерина и показателями иммунной системы у лиц с признаками синдрома вегето-сосудистой дистонии, проживающих на радиационно загрязненных территориях. Установили, что в данной когорте уровень общего холестерина достигает максимальных гомеостатических значений. Лимфоцитарное звено при этом несколько активировано, но эффект сопровождается угнетением процессов дифференцировки функционально зрелых Т-лимфоцитов. Дисфункции специфического иммунитета в определенной степени компенсируются ростом уровня гранулоцитарных клеток на фоне снижения активности профессиональных фагоцитов.

**Ключевые слова:** холестерин, вегето-сосудистая дистония, радиация, иммунитет.

Стаття надійшла 1.03.2016 р.

**CHOLESTEROL RATE AND IMMUNE SYSTEM INDICES IN PEOPLE WITH SYMPTOMS OF VEGETATIVE-VASCULAR DYSTONIA, WHO LIVED IN THE TERRITORIES CONTAMINATED WITH RADIONUCLIDES**

**Sokolenko V.L.**

We evaluated the link between cholesterol level and immune system indices in people with symptoms of vegetative-vascular dystonia syndrome who lived in contaminated areas. It is determined that total cholesterol level reaches maximum homeostatic value within this group. At the same time lymphocytes are slightly activated, but the effect is accompanied by inhibition of differentiation processes of functionally mature T lymphocytes. Specific immunity dysfunction is to some extent compensated by growth of granulocytic cells in the background of decrease in activity of professional phagocytes.

**Key words:** cholesterol, vegetative-vascular dystonia, radiation, immunity.

Рецензент

УДК 616.72-002-021.5-07:[612.017+616.34-008.87]-053.2

**Т.А. Твердохлеб**

**Харьковская медицинская академия последиplomного образования, г. Харьков**

**СОСТОЯНИЕ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА И ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ БОЛЬНЫХ РЕАКТИВНЫМИ АРТРИТАМИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ**

Определены частота и степень нарушений микробиоты кишечника у детей больных РеА в остром периоде. II степень дисбиоза установлена у 62,5%, I степень - у 37,5% детей. Установлены особенности нарушений иммунологического гомеостаза больных в остром периоде РеА в виде депрессии Т-системы и активизации В-системы, процессов фагоцитоза, продукции ИЛ-6. Выявлены достоверные прямые связи между содержанием грибов рода *Candida*, фагоцитарным звеном и CD21, а также обратные корреляции между количеством кишечной палочки и уровнем ИЛ-6, содержанием лактобактерий и спонтанным НСТ-тестом. Полученные результаты подтверждают важную иммунорегулирующую роль микрофлоры кишечника у больных РеА.

**Ключевые слова:** дети, реактивные артриты, микрофлора кишечника, иммунитет.

*Робота являється фрагментом НДР «Вивчення стану та систем організму дитини і їх структурно-функціональна характеристика при соматичній патології у сучасних умовах» номер державної реєстрації 0111U003577.*

Одним из наиболее дискуссионных вопросов проблемы эндомикроэкологии человека до настоящего времени остаются причинно-следственные связи между дисбиозами, вторичными иммунодефицитами и протекающими на их фоне заболеваниями [10].

Одна из функций нормофлоры кишечника - иммунотропная. Нормофлора активирует иммунную систему всего организма, бифидо- и лактобактерии стимулируют лимфоидный аппарат, синтез иммуноглобулинов, цитокинов, способствуют уменьшению проницаемости сосудистых тканевых барьеров для токсических продуктов, патогенных микроорганизмов, препятствуют транслокации бактерий во внутренние органы и кровь. Нарушение колонизационной резистентности кишечника способствует адгезии и колонизации слизистой оболочки патогенными и условно-патогенными бактериями, обуславливает поступление токсинов в кровоток, пролонгируя клинические проявления основного заболевания. Микроэкологические и иммунные нарушения препятствуют процессу выздоровления и элиминации возбудителя из организма больного [9,2]. Одним из основных направлений деятельности индигенной (нормальной) микрофлоры является обеспечение нормального иммунного ответа [4,7]. Известна важная роль состояния стенки кишечника в патогенезе артропатий. РеА являются одной из актуальных проблем современной ревматологии [3,5,8]. В последние годы наблюдается тенденция к нарастанию числа детей, страдающих РеА. Существует многообразие этиологических факторов

приводящих к развитию этих заболеваний. Диагностика РеА до сих пор остается сложной [11]. Существующие клиничко-лабораторные подходы и клинические рекомендации не позволяют проводить объективную диагностику этих ранних заболеваний. Трудности диагностики РеА связаны с отсутствием общепринятых диагностических критериев, а также с широкой распространенностью клинически стертых форм заболевания, когда одни его симптомы отсутствуют, а другие слабо выражены [1,6,11].

В литературе было найдено небольшое количество работ, которые исследуют состояние иммунитета и кишечной флоры у больных реактивными артритами. Все эти работы посвящены взрослому контингенту больных.

Поэтому актуальной задачей представляется изучение состояния кишечной микрофлоры и иммунной системы для усовершенствования диагностики и прогнозирования течения РеА в остром периоде у детей.

**Целью** работы было оценить частоту, характер и степень выраженности нарушений кишечного микробиоценоза у детей больных РеА в остром периоде. Определить состояние клеточного, фагоцитарного звеньев иммунитета, метаболизма провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 в остром периоде и установить их взаимосвязь с выраженностью нарушений кишечного микробиоценоза у детей больных РеА.

**Материал и методы исследования.** Бактериологические и иммунологические исследования были проведены у 40 детей больных РеА в остром периоде. В возрасте от 2 до 6 лет было 19 детей (47,5%), в возрасте от 7 до 14 лет – 21 ребенок (52,5%). Мальчиков было 22 (55,0%), девочек 18 (45,0%). Контрольную группу составили 23 здоровых ребенка. В возрасте от 2 до 6 лет – 12 детей (52,2%), в возрасте от 7 до 14 лет – 11 детей (47,8%). Мальчиков 12 (52,2%), девочек 11 (47,8%). Группы были идентичны по возрасту и полу. Обследование детей проводилось в городском детском кардиоревматологическом отделении КУОЗ "Харьковская городская детская клиническая больница №24" и городских детских поликлиник ах города Харькова. Диагноз РеА устанавливался согласно приказу МОЗ Украины от 19.07.2005 №362 «Протокол діагностики та лікування хвороб кістково-м'язової системи та сполучної тканини у дітей МКХ-Х M00-M25 артропатії».

Иммунологические исследования включали изучение показателей клеточного, гуморального, моноцитарно-фагоцитарного звеньев иммунитета, содержание цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6). В клеточном звене иммунитета определяли субпопуляции лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD25, CD21) методом мембранной иммунофлюоресценции с моноклональными антителами. Т-активные лимфоциты – методом розеткообразования по Felsburg P.J. et al., 1976. Определение сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G определяли спектрофотометрическим методом. Моноцитарно-фагоцитарное звено иммунитета оценивали с учетом фагоцитарной и метаболической активности лейкоцитов крови с помощью определения фагоцитарного числа (ФЧ), спонтанного и индуцированного НСТ-теста. Для оценки цитокинового статуса у обследованных больных определяли уровни ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 в сыворотке крови «сэндвич»-методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием моноклональных антител с использованием набора реагентов фирмы «Цитокин» (Санкт-Петербург, Россия).

Определение степени нарушений микробиоценоза толстой кишки проводилось на основании приказа МОЗ Украины от 29.01.2013 №59 «Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення», по трем степеням:

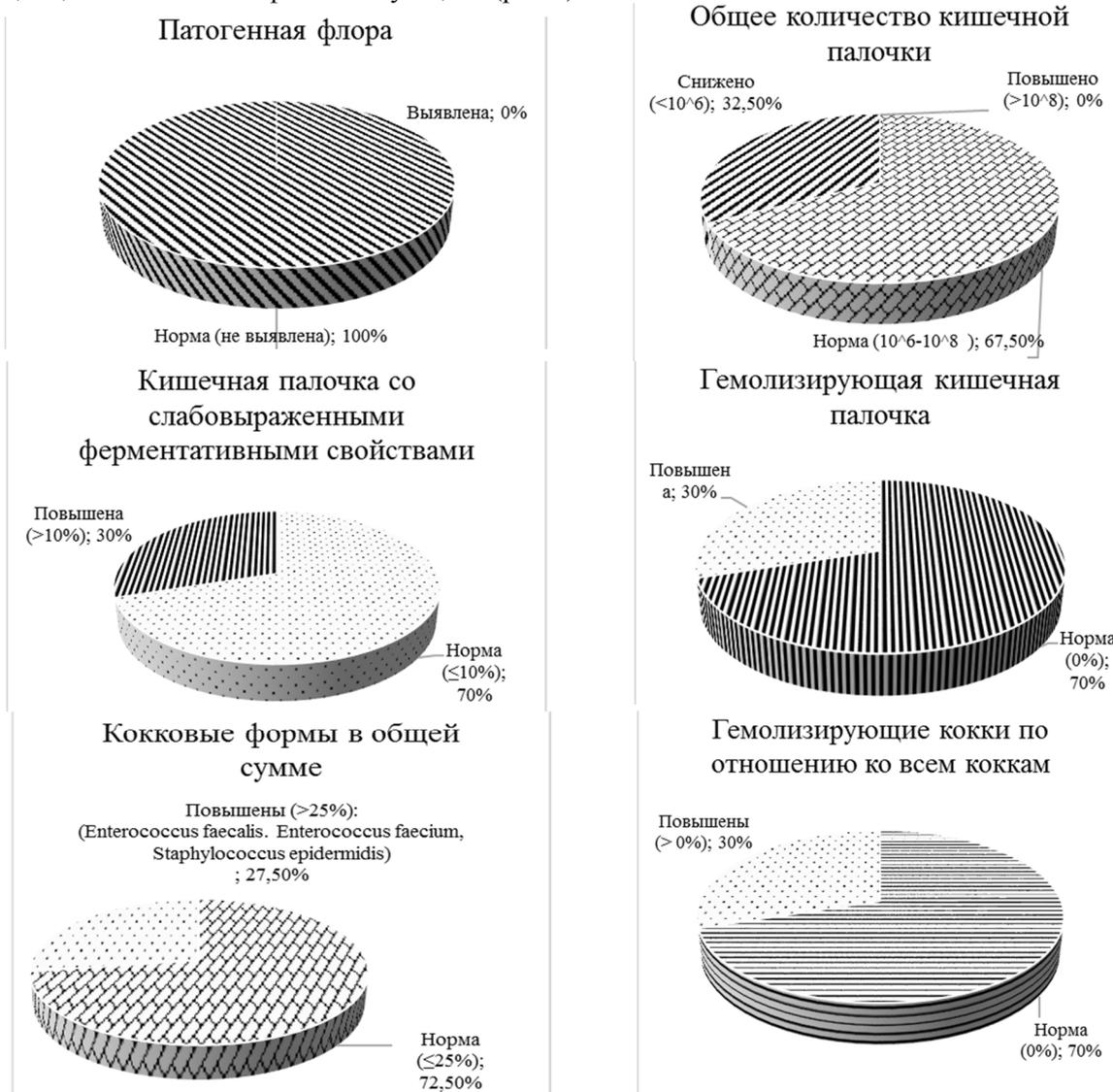
- I степень (компенсаторная): снижение на 1 - 2 порядка бифидобактерий и лактобактерий, эшерихий; возможное повышение количества эшерихий.
- II степень (субкомпенсированная): повышение количества или одного представителя условно-патогенной микрофлоры до уровня  $10^5$  –  $10^7$  КОЕ/г, или ассоциаций условно-патогенной микрофлоры до уровня  $10^4$  –  $10^5$  КОЕ/г.
- III степень (декомпенсированная): значительный дефицит бифидо- и лактобактерий, значительное увеличение ассоциаций условно-патогенной микрофлоры в количестве  $10^6$  –  $10^7$  КОЕ/г и больше.

Материалом для изучения явились фекалии, взятые из последней порции калового цилиндра. Для этого использовали тщательно вымытые, без остатков дезсредств судна или горшки. На дно клали чистый лист бумаги. Материал собирали стерильным шпателем и помещали в стерильную посуду. Отобранный материал доставлялся не позднее 2 часов после забора, упакованный и оформленный в соответствии с требованиями Государственных

санитарных правил. Отобранный материал был доставлен не позже 2х часов после сбора, упакованный и оформленный согласно с требованиями Государственных санитарных правил «Правил влаштування і безпеки роботи в лабораторіях (відділах, відделеннях) мікробіологічного профілю. ДСП 9.9.5.-080-2002 », затверджених постановою головного державного санітарного лікаря України від 28.01.2002 № 1. Направлення на мікробіологічне (бактеріологічне) дослідження та № 205/0 «Направлення на санітарно-мікробіологічне дослідження і результати санітарно-мікробіологічного дослідження», затверджених наказом МОЗ від 04.01.2001 №1.

Оценка результатов проведенных исследований проводилась с помощью программы STATISTICA для Windows (версия 10.0), Microsoft Excel 2012, MATLAB 2015a.

**Результаты исследования и их обсуждение.** У детей больных РеА в остром периоде микробиологические исследования кала позволили выявить различные нарушения в составе микробной флоры кишечника. Выявлено снижение титров основных показателей кишечной флоры в виде снижения полноценной кишечной палочки у 32,5%, снижение количества бифидобактерий на 1-2 порядка у 37,5% и выраженного дефицита бифидобактерий у 62,5%. Отмечалось значительное снижение лактобактерий у 75%, а у 15% они отсутствовали. На фоне угнетения нормальной микрофлоры кишечника наблюдалась пролиферация условно-патогенных микроорганизмов в 57,5% случаев, таких как *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloaca*. Выявлены следующие дефектные формы *E. Coli*: кишечные палочки со слабовыраженными ферментативными свойствами – 30%, гемолизирующие кишечные палочки - 30%. Повышение кокковых форм в общей сумме отмечены у 27,5% (*Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus epidermidis*), грибы рода *Candida* у 22,5%, патогенный стафилококк у 12,5% (рис.1).



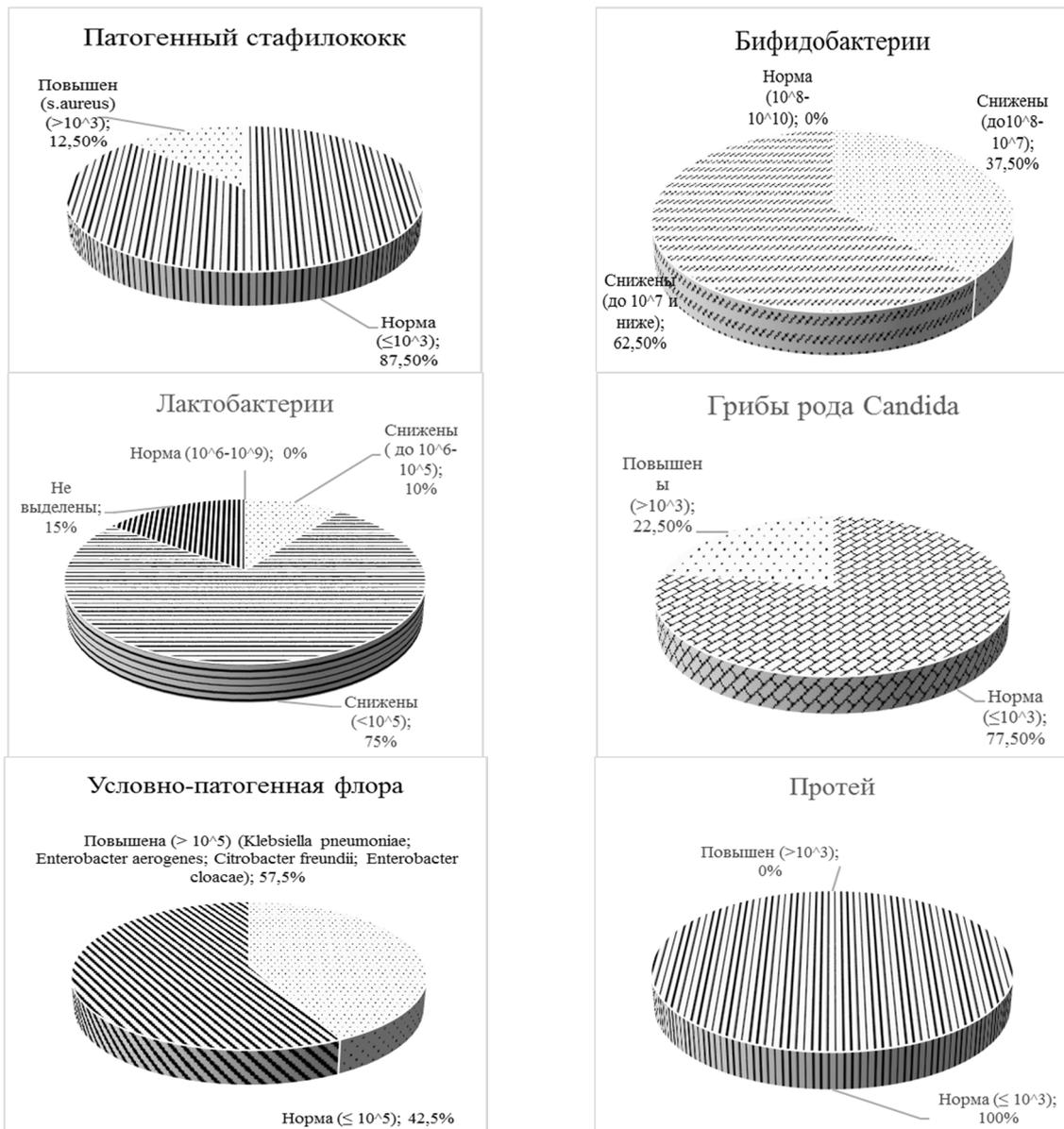


Рис. 1. Показатели микрофлоры в содержимом толстой кишки у больных РеА, острое течение.

Таким образом, выявленные изменения микробного пейзажа кишечника в пользу его заселения потенциально патогенных микроорганизмов объясняется снижением колонизационной резистентности нормальной микрофлоры. При этом заселение организма больного посторонними микробами приводит к их транслокации через стенку кишечника и возникновению эндогенной инфекции или суперинфекции различной локализации. Повышенная проницаемость при дисбиозе сквозь кишечную стенку антигенов бактерий и их токсинов выступает в качестве важного фактора сенсибилизации организма к микробным антигенам и развития РеА.

Учитывая характер микробной флоры кишечника у 15 ( $37,5 \pm 8,7\%$ ) детей больных РеА с острым течением была установлена I степень дисбиоза, а у 25 ( $62,5 \pm 8,7\%$ ) - II степень дисбиоза.

Учитывая, что микрофлора кишечника является одним из ключевых регуляторов иммунной системы организма проведен анализ иммунологических показателей в зависимости от степени дисбиоза у больных с острым течением РеА (табл. 1).

Как видно из представленной таблицы в остром периоде РеА у детей установлено депрессия Т-системы на фоне активации В-системы иммунитета в виде достоверного снижения относительного и абсолютного содержания Т-лимфоцитов-супрессоров (CD8), относительного числа активных Т-лимфоцитов (CD25) и увеличения относительного содержания В-лимфоцитов (CD21). Выявлено повышение по сравнению с нормативом провоспалительного цитокина ИЛ-6. Что касается функциональной активности фагоцитирующих клеток крови в остром периоде РеА, то установлено достоверное увеличение фагоцитарного числа, спонтанного НСТ-теста.

Показатели иммунитета у больных с острым течением РеА в зависимости от степени дисбиоза

| Показатель   | Контрольная группа n=23 | Острое течение          |                          | p*     | Статистика $\chi^2$ |
|--|-------------------------|-------------------------|--------------------------|--------|---------------------|
|  |                         | Степень дисбиоза I n=15 | Степень дисбиоза II n=25 |        |                     |
| CD8, %   | 28,0<br>(26,0; 33,0)    | 26,0<br>(24,0; 29,2)    | 25,0<br>(23,1; 28,8)     | p<0,01 | 10,16               |
| CD21, %  | 18,0<br>(13,0; 21,0)    | 20,5<br>(18,0; 24,0)    | 20,0<br>(16,8; 24,1)     | p<0,01 | 12,39               |
| Т-лимфоциты, CD 25, тыс.                           | 0,86<br>(0,46; 1,33)    | 0,62<br>(0,39; 1,34)    | 0,52<br>(0,4; 0,7)       | p<0,01 | 9,8                 |
| Фагоцитарное число                                 | 3,3<br>(1,8; 3,9)       | 3,5<br>(2,6; 4,1)       | 3,9<br>(3,2; 4,2)        | p<0,01 | 30,94               |
| НСТ спонтанный, %                                  | 9,7<br>(8,0; 11,0)      | 31,0<br>(22,7; 33,9)    | 31,0<br>(25,0; 35,0)     | p<0,01 | 30,9                |
| Индекс активности нейтрофилов спонтанный, ед.      | 0,12<br>(0,11; 0,19)    | 0,62<br>(0,45; 0,76)    | 0,57<br>(0,47; 0,78)     | p<0,01 | 30,94               |
| НСТ стимулированный, %                             | 70,0<br>(49,0; 77,0)    | 70,5<br>(56,0; 75,0)    | 74,0<br>(63,0; 78,0)     | p<0,01 | 5,1                 |
| Индекс активности нейтрофилов стимулированный, ед. | 1,4<br>(0,9; 1,5)       | 1,5<br>(0,9; 1,6)       | 1,5<br>(1,3; 1,5)        | p<0,01 | 7,74                |
| ИЛ-6, пкг/мл                                       | 2,07<br>(0,65; 5,71)    | 3,74<br>(1,55; 40,2)    | 6,22<br>(1,24; 31,4)     | p<0,01 | 6,09                |

Примечание: p\* - достоверность различия между контрольной группой, группой с острым течением со степенью дисбиоза I и группой с острым течением со степенью дисбиоза II.

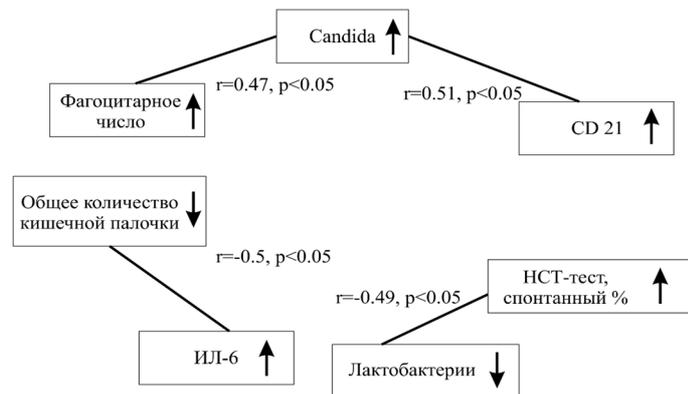


Рис. 2. Корреляционные связи между показателями иммунитета и микрофлоры кишечника.

Это свидетельствует о том, что несмотря на высокую функциональную активность фагоцитарного звена иммунитета, его резервы недостаточны для полноценной элиминации организма от антигенной нагрузки. Эти изменения более выражены у детей со II степенью дисбиоза ( $p<0,01$ ). Проведен корреляционный анализ. Установлена обратная корреляционная связь между лактобактериями и НСТ-тестом, спонтанным ( $r=-0,49$ ,  $p<0,05$ ), общим количеством кишечной палочки и ИЛ-6 ( $r=-0,5$ ,  $p<0,05$ ).

Прямая корреляционная связь была отмечена между грибами рода Candida и фагоцитарным числом ( $r=0,47$ ,  $p<0,05$ ) и грибами рода Candida и CD21 ( $r=0,51$ ,  $p<0,05$ ) (рис.2). Полученные результаты подтверждают важную иммунорегулирующую роль микрофлоры кишечника у детей больных РеА.

### Выводы

- У всех (100%) детей больных РеА в остром периоде установлены нарушения кишечного микробиоценоза кишечника. II степень дисбиоза (субкомпенсированная) определена у 62,5%, а I степень (компенсированная) – у 37,5%.
- Острое течение РеА у детей характеризуется изменениями иммунологического гомеостаза в виде снижения относительного содержания CD8, CD25 и повышением уровня CD21, ИЛ-6, фагоцитарного числа и НСТ-теста, спонтанного и эти изменения более выражены у детей со II степенью дисбиоза
- У больных РеА отмечены достоверные связи между состоянием микробиоценоза в толстом кишечнике и иммунологическим гомеостазом, а именно: прямые – содержание грибов рода Candida с фагоцитарным числом и CD21; обратные – между общим количеством кишечной палочки и ИЛ-6, числом лактобактерий и спонтанным НСТ-тестом.

*Перспективы дальнейших исследований в данном направлении.* Установленные достоверные связи между состоянием микробиоценоза в толстом кишечнике больных и иммунологическим гомеостазом в перспективе позволят клиницисту осуществить косвенную диагностику последнего не прибегая к инвазивному иммунологическому обследованию больных.

**Список літератури**

1. Гапонова Т.В. Клинико-иммунологические взаимосвязи при реактивных артритах различной этиологии. Дис. канд. мед. наук: спец. 14.00.05. / Т.В. Гапонова.-Санкт-Петербург, 2009.- С. 5.
2. Квашніна Л.В. Стан мікробіоценозу та місцевого імунітету кишечника у здорових дітей раннього віку: результати дослідження / Л.В. Квашніна, І.М. Матвієнко // Здоров'я ребенка.-2014.-№6.-С. 38-42.
3. Коваленко В.М. Національний підручник з ревматології /В.Н. Коваленко, Н.М. Шуба.-К.: МОПІОН, 2013.-672с.
4. Копанев Ю.А. Взаимосвязь функции местного иммунитета и микробиоценоза кишечника, возможности иммунокоррекции дисбактериоза / Ю.А. Копанев // Лечащий врач. - 2009. - № 9. - С. 66-69.
5. Марушко Т.В. Реактивні артропатії у дітей / Т.В. Марушко // Здоров'я України. – 2012.-№2.-С. 43-44.
6. 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.
7. Родіонов В.П., Матвієнко І.М., Квашніна Л.В., Кравченко О.М. Вплив кисломолочної продукції на мікробіоценоз та місцевий імунітет кишечника у дітей раннього віку: результати дослідження/ В.П. Родіонов, І.М. Матвієнко, Л.В. Квашніна, О.М. Кравченко // Современная педиатрия.-2014.-№1.-С. 113-121.
8. Савво В.М. Реактивные артриты у детей, связанные с носоглоточной инфекцией / В.М. Савво, Ю.В. Сороколат // Международный медицинский журнал.-2003.-Т.9,№2.-С.128-131.
9. Шадрин О.Г. К вопросу формирования зубиоза кишечника при искусственном вскармливании детей грудного возраста / О.Г. Шадрин, В.П. Мисник, И.Г. Пономарева, Л.А. Клименко // Современная педиатрия.-2014.-№ 1(57).-С. 122-126.
10. Янковский Д.С. Место дисбиоза в патологии человека / Д.С. Янковский, Р.А. Моисеенко, Г.С. Дымент // Современная педиатрия.-2010.-№1 (29).-С.154-167.
11. Hannu T. Reactive arthritis / T. Hannu // Best Practice & Research Clinical Rheumatology. - 2011.- №25. - P.347-357.

**Реферати**

**СТАН МІКРОБІОЦЕНОЗУ КИШЕЧНИКА І ІМУНІТЕТУ У ДІТЕЙ ХВОРИХ РЕАКТИВНИМИ АРТРИТАМИ В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ**

**Твердохлеб Т.А.**

Визначено частоту і ступінь порушень мікробіоценозу кишечника у дітей хворих на РеА в гострому періоді. І ступінь дисбіозу встановлено у 62,5%, І ступінь - у 37,5% дітей. Встановлено особливості порушень імунологічного гомеостазу хворих в гострому періоді РеА у вигляді депресії Т-системи і активізації В -системи, процесів фагоцитозу, продукції ІЛ-6. Виявлені достовірні прямі зв'язки між вмістом грибів роду Candida, фагоцитарної ланки і CD21, а також зворотні кореляції між кількістю кишкової палички і рівнем ІЛ-6, змістом лактобактерій і спонтанним НСТ-тестом. Отримані результати підтверджують важливу імунорегулюючу роль мікрофлори кишечника у хворих на РеА.

**Ключові слова:** діти, реактивні артрити, мікрофлора кишечника, імунітет.

Стаття надійшла 27.02.2016 р.

**CONDITION GUT MICROBIOTA AND THE IMMUNE SYSTEM IN CHILDREN WITH REACTIVE ARTHRITIS IN THE ACUTE PERIOD**

**Tverdohle T. A.**

Determined the frequency and extent of violations of the intestinal microbiota in children with CEA in the acute period. Grade II dysbiosis set to 62,5%, I degree - in 37,5% of children. The peculiarities of immunological homeostasis disorders patients in acute depression CEA as T-Systems and activation of B -system processes of phagocytosis, production of IL-6. Identified reliable direct connections between the content of fungi of the genus Candida, phagocytic links and SD21 and inverse correlation between the number of E. coli and the level of IL-6 content of lactobacilli and spontaneous NBT-test. These results confirm the important role of immune-regulating intestinal microflora in patients with CEA.

**Key words:** children, reactive arthritis, intestinal microflora, immunity.

Рецензент Похилько В.І.

УДК 616.716.1/4-053.4/5-006.03

**П. І. Ткаченко, І. І. Старченко, С. О. Білокоць, О. В. Гуржій, В. В. Микитенко, Н. П. Білокоць**

**ВДНЗ України "Українська медична стоматологічна академія", м. Полтава**

**ОСТЕОБЛАСТОКЛАСТОМА ЩЕЛЕП У ДІТЕЙ: КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА**

Остеобластокластоми щелепних кісток у дітей найчастіше зустрічаються у віковій групі від 8 до 16 років, мають своєрідну клініко-морфологічну картину і потребують радикального хірургічного лікування для запобігання розвитку рецидивів. Наведений матеріал може стати підґрунтям для подальших поглиблених науково-практичних досліджень по вивченню ролі провокуючих дизонтогенетичних процесів й застосування високоінформативних методів ранньої діагностики остеобластокластом у дітей для визначення оптимальних тактичних варіантів по їх лікуванню в залежності від класифікаційної приналежності.

**Ключові слова:** діти, остеобластокластома, щелепні кістки.

*Робота є фрагментом НДР "Інтегративно-диференційоване обґрунтування вибору оптимальних методик оперативних втручань та обсягу лікувальних заходів при хірургічній патології щелепно-лицевої ділянки", державний реєстраційний номер 0116U003821.*

Остеобластокластома (ОБК) (остеобластома, остеокластома, гігантоклітинна пухлина, центральна гігантоклітинна гранульома, гігантоклітинна репаративна гранульома) – доброякісна