

УДК [616.34-022.6:579.835.12]-053.4-078:57.083.3

КИРСАНОВА Т.А.

Харьковский национальный медицинский университет

ИММУННЫЙ СТАТУС ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ КИШЕЧНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ, ВЫЗВАННЫМИ УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫМИ МИКРООРГАНИЗМАМИ, НА ФОНЕ ИНФИЦИРОВАНИЯ *H.pylori*

Резюме. В статье показаны результаты изучения иммунного статуса детей, больных кишечными инфекциями, обусловленными условно-патогенными микроорганизмами, с фоновым инфицированием *H.pylori*. Доказано, что в острый период заболевания у больных с фоновым инфицированием *H.pylori* отмечается повышение уровня цитокинов и В-лимфоцитов, снижение содержания Т-лимфоцитов и факторов местного иммунитета, показатели иммуноглобулинов сохраняются в пределах физиологических. В периоде ранней реконвалесценции у больных отмечается незначительное повышение уровня Т-лимфоцитов, снижение уровня цитокинов, однако все показатели значительно отличаются от показателей здоровых детей; уровни иммуноглобулинов и факторов местного иммунитета остаются в пределах показателей острого периода. У больных с фоновым инфицированием *H.pylori* функционирование иммунной системы проходит в режиме гипокompенсации. Эти данные теоретически обосновывают назначение иммунокорректирующей терапии этой группе больных. Учитывая более торpidную нормализацию показателей иммунитета больных на фоне инфицирования *H.pylori*, с целью объективизации оценки полноты выздоровления больных перед выпиской из стационара рекомендуется проводить исследование показателей иммунитета, и сохранение их изменений может быть использовано для обоснования расширения объема реабилитационных мероприятий на этапах диспансерного наблюдения за реконвалесцентами.

Ключевые слова: кишечные инфекции, условно-патогенная флора, *Helicobacter pylori*, иммунитет.

Введение

Сегодня острые кишечные инфекции (ОКИ) остаются одной из самых актуальных проблем современной медицины [3]. В настоящее время изучение условно-патогенных микроорганизмов (условно-патогенная форма — УПФ) и заболеваний, вызванных ими, приобретает все более широкую популярность [8]. Это в первую очередь связано с возрастанием этиологической значимости условно-патогенной грамотрицательной флоры, что, естественно, привлекает внимание исследователей в плане изучения клинико-лабораторных особенностей течения диарей в зависимости от этиологии, а также с целью усовершенствования диагностики этих заболеваний [1, 8]. Значительная распространенность у детей поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), обусловленных УПФ, полиморфизм клиники, трудности диагностики и лечения требуют дальнейшего изучения этой проблемы [17].

Практически единственным путем инфицирования возбудителями ОКИ является энтеральный, при котором они поступают в макроорганизм с водой или пищей, в связи с этим важную роль в сопротивлении макроорганизма возбудителям кишечных инфекций приобретает один из главных защитных барьеров ЖКТ — желудок [1, 4, 12]. На сегодняшний день доказано, что инфицирование *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) в разных странах мира имеет весьма широкий диапазон вариации и составляет от 72 до 95 % [7, 9, 13]. Результаты современных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том,

Адрес для переписки с автором:

Кирсанова Татьяна Александровна
E-mail: tanya_kirs@mail.ru

© Кирсанова Т.А., 2015

© «Здоровье ребенка», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

что заражение *H. pylori* начинается в раннем детском возрасте, достигая 33,3 % до 10 лет и 56,3 % — до 17-летнего возраста [11, 12, 18]. *H. pylori*, длительно персистируя в слизистой оболочке желудка, вызывает ряд патохимических изменений и постоянную антигенную стимуляцию, что в конечном итоге приводит к формированию хронического патологического процесса в слизистой оболочке и в дальнейшем ведет к нарушению физиологической регенерации железистого эпителия органа [1, 4, 5, 14, 16]. Это, в свою очередь, влияет на факторы местной защиты ЖКТ и увеличивает риск развития в нем патологического процесса с участием различных возбудителей ОКИ, в том числе и УПФ [2, 6, 10, 15, 19, 20].

Цель исследования: совершенствование диагностики, терапии и диспансерного наблюдения детей с острыми кишечными инфекциями, обусловленными условно-патогенной флорой, на фоне инфицирования *H. pylori*, на основе изучения особенностей иммунного ответа больных.

Материалы и методы исследования

Нами обследованы 72 ребенка в возрасте от 1 месяца до 5 лет, из них 52 — больных ОКИ, вызванными бактериями рода *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter* (25 из которых имели фоновое инфицирование *H. pylori*), 20 здоровых детей (ЗД) составили группу контроля.

Верификация диагноза ОКИ, обусловленной УПФ, проводилась на основании результатов бактериологического исследования кала и серологического обследования больных с выделенными аутоштаммами в динамике наблюдения; нарастание титра антител к выделенным бактериям в 4 раза и более позволило говорить об их причастности к развитию патологического процесса в желудочно-ки-

шечном тракте детей. Инфицирование *H. pylori* подтверждалось на основании данных серологического метода (выявление антител класса IgG к *H. pylori* в сыворотке крови) и уреазного дыхательного теста.

Наряду с общепринятыми методами исследования использовались специальные иммунологические: всем больным в острый период заболевания и в периоде ранней реконвалесценции определяли количественное содержание интерлейкинов (ИЛ)-1 β , -4, -6, фактора некроза опухоли α (ФНО- α) (твердофазный иммуноферментный метод), популяций и субпопуляций иммунных клеток (CD3 $^+$, CD4 $^+$, CD8 $^+$, CD14 $^+$, CD19 $^+$) крови (метод моноклональных антител), иммуноглобулинов основных классов (Ig) (A, M, G) сыворотки (метод простой радиальной иммунодиффузии); активность лизоцима (нефелометрический метод по В.Г. Дрофейчуку) и уровень секреторного иммуноглобулина A (sIgA) в копрофильtrate (твердофазный иммуноферментный метод).

Результаты исследования и их обсуждение

В острый период заболевания (табл. 1) у всех больных с ОКИ, вызванных УПФ, отмечается значительное повышение уровня ИЛ-1 β , -4, -6, ФНО- α , снижение содержания CD3 $^+$, CD4 $^+$, CD8 $^+$ лимфоцитов и повышение уровня CD19 $^+$, показатели CD14 $^+$ и Ig A, M, G были в пределах показателей ЗД. При анализе показателей местного иммунитета выявлено снижение активности лизоцима и уровня sIgA. Отмечено достоверное изменение показателей ИЛ-1 β , -4, -6, ФНО- α , содержания CD3 $^+$, CD4 $^+$ и CD8 $^+$ лимфоцитов и факторов местного иммунитета у больных на фоне инфицирования *H. pylori* по отношению к соответствующим показателям больных без фонового инфицирования.

Таблица 1. Показатели иммунитета больных в остром периоде заболевания

Показатель	Дети без инфицирования <i>H. pylori</i>	Дети на фоне инфицирования <i>H. pylori</i>	Группа контроля
ИЛ-1 β , пг/мл	136,20 \pm 2,10 ^{1,2}	284,40 \pm 1,88 ¹	26,40 \pm 2,31
ИЛ-4, пг/мл	78,80 \pm 1,53 ^{1,2}	182,70 \pm 2,07 ¹	25,20 \pm 2,41
ИЛ-6, пг/мл	104,30 \pm 2,48 ^{1,2}	175,80 \pm 2,76 ¹	34,60 \pm 2,18
ФНО- α , пг/мл	72,60 \pm 1,52 ^{1,2}	170,10 \pm 2,49 ¹	34,70 \pm 2,31
CD3 $^+$, %	56,40 \pm 0,81 ^{1,2}	51,70 \pm 1,22 ¹	60,60 \pm 1,24
CD4 $^+$, %	33,40 \pm 0,88 ^{1,2}	30,50 \pm 1,06 ¹	36,30 \pm 0,84
CD8 $^+$, %	22,80 \pm 0,84 ^{1,2}	19,10 \pm 0,71 ¹	25,70 \pm 0,77
CD14 $^+$, %	13,00 \pm 1,84	13,20 \pm 0,84	13,60 \pm 1,17
CD19 $^+$, %	19,40 \pm 0,88 ^{1,2}	21,90 \pm 0,82 ¹	17,30 \pm 0,81
IgA, г/л	0,59 \pm 0,02	0,57 \pm 0,02	0,60 \pm 0,02
IgM, г/л	0,74 \pm 0,03	0,72 \pm 0,03	0,75 \pm 0,03
IgG, г/л	9,44 \pm 0,30	9,31 \pm 0,35	9,57 \pm 0,29
Лизоцим, %	0,36 \pm 0,031	0,34 \pm 0,03 ¹	0,45 \pm 0,03
sIgA, г/л	0,85 \pm 0,031	0,83 \pm 0,03 ¹	0,95 \pm 0,04

Примечания: тут и далее достоверность признака: ¹ — $p < 0,05$ относительно здоровых детей; ² — $p < 0,05$ относительно детей с фоновым инфицированием *H. pylori*.

В периоде ранней реконвалесценции (табл. 2) у больных ОКИ, обусловленными УПФ, без инфицирования *H.pylori* уровни CD3⁺ и CD4⁺ лимфоцитов, IgG, sIgA и активность лизоцима повышались и находились на уровне показателей здоровых детей, а уровни ИЛ-1β, -4, -6, ФНО-α снижались и не отличались более чем в 1,5–2 раза от показателей контрольной группы. У больных с фоновым инфицированием *H.pylori* отмечалось незначительное повышение уровня CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ лимфоцитов, снижение уровня ИЛ-1β, -4, -6, ФНО-α, CD19⁺, однако все показатели значительно отличались от показателей здоровых детей, уровень всех исследуемых иммуноглобулинов, sIgA и активность лизоцима оставались в пределах показателей острого периода. Выявлено достоверное различие показателей цитокинового статуса, содержания лимфоцитов, иммуноглобулинов и факторов местного иммунитета у больных с дополнительным инфицированием *H.pylori* по отношению к аналогичным показателям неинфицированных больных.

С помощью метода максимального корреляционного пути (по Зосимову А.Н. и Голику В.П., 2005) можно было выделить патогенетические паттерны функционирования иммунной системы больных детей (рис. 1). У детей с кишечными инфекциями без инфицирования *H.pylori* заболевание вызывает увеличение уровня ИЛ-1β, которое по корреляционной цепочке сочетается с повышением уровня ФНО-α и ИЛ-6, снижением количества CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺; повышением уровня IgG, sIgA и активности лизоцима. Повышение уровня цитокинов и снижение параметров Т-системы иммунитета по мере нарастания тяжести заболевания в конечной цели приводит к усилению антителогенеза и факторов местного иммунитета, что характерно для нормокомпенсаторного варианта функционирования

иммунной системы. У больных с фоновым инфицированием *H.pylori* отмечается повышение уровня ИЛ-6, ИЛ-1β и ФНО-α, которое сочетается со снижением CD4⁺, CD3⁺, CD8⁺, IgA, IgG и факторов местного иммунитета. Отсюда следует, что гиперактивность цитокинов на фоне депрессии функционирования Т-системы иммунитета в конечной цели приводят к депрессии антителогенеза и факторов местного иммунитета, что характеризует гипокompенсаторный вариант функционирования иммунной системы.

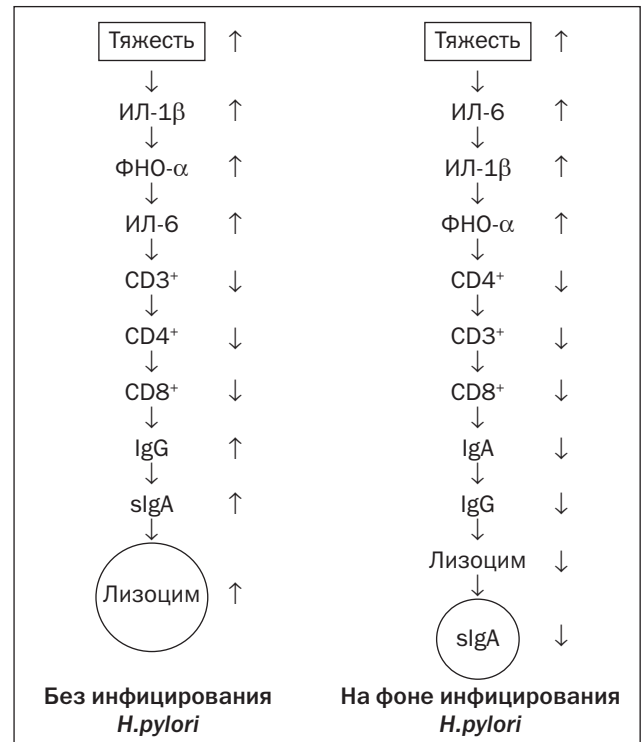


Рисунок 1. Патогенетические иммунные паттерны

Таблица 2. Показатели иммунитета больных в периоде реконвалесценции

Показатель	Дети без инфицирования <i>H.pylori</i>	Дети на фоне инфицирования <i>H.pylori</i>	Группа контроля
ИЛ-1β, пг/мл	47,50 ± 2,19 ¹⁻³	206,70 ± 1,54 ^{1,3}	26,40 ± 2,31
ИЛ-4, пг/мл	51,80 ± 1,35 ¹⁻³	112,10 ± 2,19 ^{1,3}	25,20 ± 2,41
ИЛ-6, пг/мл	51,70 ± 2,14 ¹⁻³	101,30 ± 2,45 ^{1,3}	34,60 ± 2,18
ФНО-α, пг/мл	68,10 ± 1,69 ¹⁻³	100,80 ± 2,81 ^{1,3}	34,70 ± 2,31
CD3 ⁺ , %	59,60 ± 0,91 ^{2,3}	54,50 ± 1,41 ^{1,3}	60,60 ± 1,24
CD4 ⁺ , %	36,40 ± 0,71 ^{2,3}	32,20 ± 1,16 ¹	36,30 ± 0,84
CD8 ⁺ , %	24,80 ± 0,48 ^{2,3}	19,90 ± 1,28 ¹	25,70 ± 0,77
CD14 ⁺ , %	13,90 ± 1,12 ²	13,80 ± 1,12	13,60 ± 1,17
CD19 ⁺ , %	17,40 ± 0,74 ^{2,3}	21,10 ± 0,19 ¹	17,30 ± 0,81
IgA, г/л	0,60 ± 0,02	0,58 ± 0,02	0,60 ± 0,02
IgM, г/л	0,74 ± 0,03	0,72 ± 0,03	0,75 ± 0,03
IgG, г/л	9,59 ± 0,30	9,84 ± 0,34	9,57 ± 0,29
Лизоцим, %	0,44 ± 0,03 ^{2,3}	0,34 ± 0,03 ¹	0,45 ± 0,03
sIgA, г/л	0,95 ± 0,03 ^{2,3}	0,83 ± 0,03 ¹	0,95 ± 0,04

Примечание: достоверность признака: ³ – $p < 0,05$ относительно показателей острого периода заболевания.

Выводы

1. В острый период заболевания у всех больных с ОКИ, обусловленных УПФ, отмечается повышение уровня цитокинов и В-лимфоцитов, снижение содержания Т-лимфоцитов и факторов местного иммунитета, показатели иммуноглобулинов сохраняются в пределах физиологических.

2. В периоде ранней реконвалесценции у больных ОКИ, обусловленными УПФ, без инфицирования *H.pylori* уровень Т- и В-лимфоцитов, иммуноглобулинов сыворотки крови, факторов местного иммунитета повышается до уровня показателей здоровых детей; уровень цитокинов снижается и не отличается более чем в 1,5–2 раза от показателей контрольной группы.

3. В периоде ранней реконвалесценции у больных с фоновым инфицированием *H.pylori* отмечается незначительное повышение уровня Т-лимфоцитов, снижение уровня цитокинов, однако все показатели значительно отличаются от показателей здоровых детей; уровень иммуноглобулинов и факторов местного иммунитета остаются в пределах показателей острого периода.

4. В течение всего периода наблюдения выявляется достоверное отличие показателей цитокинов, Т-лимфоцитов и факторов местного иммунитета у больных, инфицированных *H.pylori*, от соответствующих показателей больных, не имеющих фонового инфицирования.

5. У больных кишечными инфекциями, обусловленными УПФ, на фоне или без инфицирования *H.pylori* формируются различные по архитектонике и режиму функционирования системы иммунитета. У больных без инфицирования *H.pylori* функционирование иммунной системы проходит в режиме нормокompенсации, с фоновым инфицированием — гипокompенсации.

6. Данные о гипокompенсаторном варианте функционирования иммунной системы больных ОКИ, обусловленными УПФ, на фоне инфицирования *H.pylori* теоретически обосновывают назначение иммунокорректирующей терапии этой группе больных.

7. Учитывая более торpidную нормализацию показателей иммунитета больных на фоне инфицирования *H.pylori*, с целью объективизации оценки полноты выздоровления больных перед выпиской из стационара рекомендуется проводить исследование показателей иммунитета, и сохранение их изменений может быть использовано для обоснования расширения объема реабилитационных мероприятий на этапах диспансерного наблюдения за реконвалесцентами.

Список литературы

- Абатуров О.Е. Модуляція активності TLR4 епітеліоцитів слизової оболонки шлунка при хелікобактерній інфекції / О.Е. Абатуров, О.М. Герасименко // Современная педиатрия. — 2009. — № 6(28). — С. 141-146.
- Белосов Ю.В. Современные возможности неинвазивной диагностики хеликобактерной инфекции у детей / Ю.В. Бе-

лосов, Н.В. Павленко // Здоров'я України. — 2010. — № 3. — С. 48-50.

- Груздева О.А. Особенности заболеваемости острых кишечных инфекций в современном мегаполисе / Груздева О.А., Марьин Г.Г. // III ежегод. всерос. конгр. по инф. болезням, 28–30 марта 2011 г.: тезисы докл. — М., 2011. — С. 83.

- Гюлазян Н.М. Особенности профиля про- и противовоспалительных цитокинов при некоторых острых кишечных инфекциях / Н.М. Гюлазян, О.Ф. Белая, Ю.В. Юдина [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2008. — № 1. — С. 22-26.

- Железничкова Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций / Г.Ф. Железничкова // Цитокины и воспаление. — 2009. — Т. 8, № 1. — С. 10-17.

- Климкович Н.М. О взаимосвязи между выраженностью патологических изменений, степенью бактериальной обсемененности слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, показателями серопозитивности к *Cag A* штаммам и содержанием сывороточных секреторных IgA при хеликобактериозе у детей / Н.М. Климкович, Т.И. Гульченко, О.В. Фасахова, Т.Н. Харитонova // Здоровоохранение Дальнего Востока. — 2009. — № 3. — С. 30-33.

- Корниенко Е.А. Инфекция *Helicobacter pylori* у детей: руководство / Корниенко Е.А. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 272 с.

- Лобзин Ю.В. Проблемы детских инфекций на современном этапе / Ю.В. Лобзин // Инфекционные болезни. — 2009. — Т. 7, № 2. — С. 7-12.

- Маев И.В. Современные представления о заболеваниях желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с *Helicobacter pylori* / И.В. Маев // Терапевтический архив. — 2006. — № 2. — С. 10-15.

- Некрасов А.В. Особенности функционирования иммунной защиты у больных хеликобактерным гастритом / А.В. Некрасов // Иммунология. — 2009. — Т. 30, № 1. — С. 50-55.

- Урсова Н.И. Хеликобактерная инфекция у детей: проблема, анализ обобщенных данных // Лечащий врач. — 2009. — № 6. — С. 14-17.

- Циммерман Я.С. Гастродуоденальные заболевания и *Helicobacter pylori*-инфекция: общее обозрение проблемы / Я.С. Циммерман // Клиническая медицина. — 2009. — Т. 87, № 5. — С. 9-15.

- Azevedo N.F. The epidemiology of *Helicobacter pylori* and public health implications / N.F. Azevedo, J. Huntington, K.J. Goodman // *Helicobacter*. — 2009. — № 1. — P. 1-7.

- Elitsur Y. *Helicobacter pylori* infection rate decreases in symptomatic children: a retrospective analysis of 13 years (1993–2005) from a gastroenterology clinic in West Virginia / Y. Elitsur, Y. Dementieva, M. Rewalt // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 43, № 2. — P. 147-151.

- Harris P.R. *Helicobacter pylori* gastritis in children is associated with a regulatory T-cell response / P.R. Harris, S.W. Wright, C. Serrano [et al.] // *Gastroenterology*. — 2008. — Vol. 134, № 2. — P. 491-499.

- Pacifico L. Consequences of *Helicobacter pylori* infection in children / L. Pacifico, C. Anania, F.J. Osborn [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 16, № 41. — P. 5181-5194.

- Petri Jr W.A. Enteric Infections, Diarrhoea, and Their Impact on Function and Development / Jr W.A. Petri, M. Miller, H.J. Binder [et al.] // *The Journal of Clinical Investigations*. — 2008. — Vol. 118, № 4. — P. 1277-1290.

- Przybyszewska K. Frequency of *Helicobacter pylori* infection in children under 4 years of age / K. Przybyszewska, W. Bielanli, K. Fyderek // *J. Physiol. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 57, № 3. — P. 113-122.

- Sabbi T. *Helicobacter pylori* infection in children: management and pharmacotherapy / T. Sabbi, P. De Angelis, L. Dall'Oglio // *Expert Opin Pharmacother.* — 2008. — Vol. 9, № 4. — P. 577-585.

- Vauhkonen M. *Helicobacter pylori* infection induces a reversible expression of the CDX2 transcription factor protein in human gastric epithelium / M. Vauhkonen, H. Vauhkonen, P. Sipponen // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 43, № 8. — P. 915-928.

Получено 09.01.15 ■

Кірсанова Т.О.
Харківський національний медичний університет

ІМУННИЙ СТАТУС ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА КИШКОВІ ІНФЕКЦІЇ, ЩО ВИКЛИКАНІ УМОВНО-ПАТОГЕННИМИ МІКРООРГАНІЗМАМИ, НА ФОНІ ІНФІКУВАННЯ *H.pylori*

Резюме. У статті показані результати вивчення імунного статусу дітей, хворих на кишкові інфекції, що зумовлені умовно-патогенними мікроорганізмами, з фоновим інфікуванням *H.pylori*. Доведено, що в гострий період захворювання у хворих з фоновим інфікуванням *H.pylori* відзначається підвищення рівня цитокінів та В-лімфоцитів, зниження вмісту Т-лімфоцитів і факторів місцевого імунітету, показники імуноглобулінів зберігаються в межах фізіологічних. У періоді ранньої реконвалесценції у хворих відзначається незначне підвищення рівня Т-лімфоцитів, зниження рівня цитокінів, проте всі показники значно відрізняються від показників здорових дітей; рівні імуноглобулінів і факторів місцевого імунітету залишаються в межах показників гострого періоду. У хворих із фоновим інфікуванням *H.pylori* функціонування імунної системи проходить в режимі гіпокомпенсації. Ці дані теоретично обґрунтовують призначення імунокорегуючої терапії цієї групи хворих. Враховуючи більш торпідну нормалізацію показників імунітету хворих на фоні інфікування *H.pylori*, з метою об'єктивізації оцінки повноти одужання хворих перед випискою зі стаціонару рекомендується проводити дослідження показників імунітету, та збереження їх змін може бути використано для обґрунтування розширення обсягу реабілітаційних заходів на етапах диспансерного спостереження за реконвалесцентами.

Ключові слова: кишкові інфекції, умовно-патогенна флора, *Helicobacter pylori*, імунітет.

Kirsanova T.A.
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

IMMUNE STATUS OF CHILDREN WITH INTESTINAL INFECTIONS CAUSED BY OPPORTUNISTIC MICROORGANISMS ON THE BACKGROUND OF *H.pylori* INFECTION

Summary. The article presents the results of studying immune status in children with intestinal infections caused by opportunistic pathogens followed by *H.pylori* infection. It is proved that in the acute phase of the disease, patients with *H.pylori* infection have increased levels of cytokines and B-lymphocytes, decrease of T-lymphocytes and local immunity factors, indicators of immunoglobulins remain within the physiological range. In early convalescence period we have noted in patients a slight increase in T-lymphocytes level, reduced level of cytokines, however, all figures are significantly different from that of healthy children; levels of immunoglobulin and local immunity factors remain within parameters of the acute period. In patients with *H.pylori* infection, functioning of immune system goes by hypocompensatory type. These data theoretically justify immunocorrecting therapy in this group of patients. Given more torpid normalization of immunity indicators in patients with *H.pylori* infection, in order to facilitate the evaluation of completeness of patients' recovery before discharge from hospital, it is recommended to study immunity parameters, and maintenance of their changes can be used to justify the expansion of the scope of rehabilitation measures at the stages of clinical supervision for convalescents.

Key words: intestinal infections, opportunistic flora, *Helicobacter pylori*, immunity.