



УДК 616.98:616.34-008.8:612.017-053.4

АБАТУРОВ О.Є., СТЕПАНОВА Ю.Ю.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпропетровськ

## ЗНАЧЕННЯ ФЕКАЛЬНОГО КАЛЬПРОТЕКТИНУ ПРИ РОТАВІРУСНІЙ ІНФЕКЦІЇ В ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

**Резюме.** У статті подані результати дослідження, що характеризують рівень кальпротектину в калі в дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією. Метою даного дослідження було визначення значення флуктуацій концентрації фекального кальпротектину при ротавірусній інфекції в дітей. Обстежено 105 дітей раннього віку, у яких був діагностований ротавірусний гастроентерит. Показана динаміка зміни вмісту кальпротектину в калі в дітей із ротавірусною інфекцією. Встановлено відсутність залежності концентрації кальпротектину в калі від тяжкості перебігу ротавірусного ентериту. Показано обернено пропорційний зв'язок між наявністю дисахаридазної недостатності та рівнем кальпротектину в калі в гострий період ротавірусної інфекції в дітей.

**Ключові слова:** діти раннього віку, ротавірусна інфекція, кальпротектин.

### Вступ

Гострі кишкові інфекції, що проявляються секреторним типом діареї, протягом багатьох десятиліть посідають провідне місце в інфекційній патології в дітей. В етіологічній структурі гострих гастроентеритів частка вірус-асоційованих інфекцій становить 30–50 %. Ентеротропні віруси представлені: вірусами, що містять дволанцюгову ДНК — родина Adenoviridae (греч. adenos — залоза), рід Adenovirus; вірусами, що містять одноланцюгову ДНК, — родина Parvoviridae (лат. parvus — крихітний), рід Parvovirus; вірусами, що містять дволанцюгову РНК, — родина Reoviridae (respiratory enteric orphans), рід Reovirus, Orbivirus (лат. orbis — коло, кільце) і Rotavirus (лат. rota — колесо); вірусами, що містять одноланцюгову («плюснитка») РНК, — Astroviridae, рід Astrovirus; родина Caliciviridae (лат. calix — чаша), рід Norovirus (раніше Norwalk-подібні віруси) і Sapovirus (раніше саппороподібні віруси); родина Coronaviridae, рід Coronavirus і Torovirus; родина Picornaviridae (італ. piccolo — маленький), рід Enterovirus [1–5]. Збудниками діарейних захворювань у 24,0–35,5 % випадків є ротавіруси, у 24,1–17,6 % — норовіруси, у 19,1 % — аденовіруси, у 3,7–8,9 % — астровіруси [6, 7]. Так, у структурі секреторних діарей ротавірусні інфекції становлять 13,2–35,4 %, норовірусні інфекції — 5–29,3 %, аденовірусні інфекції — 0,5–5,4 %, астровірусні інфекції — 0–2,7 %, саповірусні інфекції — 0–2,8 % [8–11]. Згідно з даними ВООЗ, щорічно у світі реєструється близько 138 мільйонів випадків ротавірусної інфекції. Серед дітей віком до п'яти років у країнах Європи щорічно реєструється до 3,6 мільйона, у США — до 2,7 мільйона випадків ротавірусної інфекції [12, 13]. В Україні

захворюваність на ротавірусну інфекцію коливається від 0,94 до 3,18 на 100 тисяч населення. Однак внаслідок обмежень вірусологічної діагностики реальна захворюваність на ротавірусні гастроентерити значно перевищує ці показники [14]. Розвиток гострої вірусної діареї супроводжується активацією неспецифічних місцевих механізмів захисту слизової оболонки травного тракту, функціонування яких зумовлює посилення продукції антимікробних білків та пептидів, що мають і віруліцидну дію. Однією з таких найважливіших антимікробних речовин є кальпротектин (36 кДа) — кальцій- і цинкзв'язуючий білок. Кальпротектин (КП) сімейства S100 протеїнів уперше був виявлений I. Dale і співавт. у 1983 році в цитоплазмі гранулоцитів як протеїн, що має протимікробну дію. КП являє собою протеїн, що складається з двох поліпептидних ланцюгів — важкого ланцюга (14 кДа — S100A9/калгранулін В) і легкого ланцюга (8 кДа — S100A8/калгранулін А). Родина S100 об'єднує 20 кальційзв'язуючих протеїнів, молекули яких характеризуються наявністю 2 EF-мотивів. Перші S100 протеїни були виділені з тканини головного мозку корови в 1965 році. Концентрація цих білків у тканини мозку в 100 000 разів перевищує їх вміст в інших тканинах. Ця група білків отримала назву S100 через їх здатність повністю розчинятися в 100% розчині сульфату амонію при рН 7,2. У даний час показано, що три представника родини S100 — протеїни S100A8, S100A9, S100A12, які виявлені в гранулоцитах, моноцитах,

© Абатуров О.Є., Степанова Ю.Ю., 2014

© «Гастроентерологія», 2014

© Заславський О.Ю., 2014

макрофагах (на ранніх стадіях їх диференціювання), беруть участь у неспецифічному протиінфекційному захисті організму. Кальпротектин має бактеріостатичну, противірусну й фунгіцидну дію [15]. Кальпротектин становить близько 60 % від загальної маси солютабного білка цитоплазми нейтрофілів людини й також локалізується в моноцитах, макрофагах і епітеліальних клітинах [15]. Високий рівень фекального КП пов'язаний із підвищеною кількістю лейкоцитів у слизовій оболонці й просвіті кишечника, у зв'язку з чим фекальний КП і був запропонований як неінвазивний маркер запалення кишечника як у дорослих, так і в дітей [16]. Але й дотепер часу не встановлено клініко-діагностичне значення КП при ротавірусній інфекції в дітей.

**Мета дослідження:** визначити значення флуктуацій концентрації фекального КП при ротавірусній інфекції в дітей раннього віку.

### Матеріали і методи

Під нашим наглядом перебували 105 дітей раннього віку з ротавірусною діареєю — 54 хлопчики й 51 дівчинка (47,4 %) та 30 дітей раннього віку з секреторною неротавірусною діареєю. Середній вік хворих становив  $(1,78 \pm 0,13)$  року. Етіологічний діагноз ротавірусного гастроентериту в усіх обстежених дітей був верифікований на підставі позитивного результату СІТО TEST ROTA, що заснований на виявленні антигенів ротавірусу у фекаліях пацієнта за допомогою імунохроматографічного аналізу. До критеріїв тяжкості стану були віднесені такі показники: ступінь тяжкості синдрому інтоксикації, частота випорожнень і блювоти протягом доби, показники температурної реакції, наявність і ступінь тяжкості симптомів зневоднення.

Лабораторні методи діагностики включали загальноклінічні аналізи крові й сечі в динаміці захворювання, визначення рівня глюкози капілярної крові, копроцитологічне дослідження. Для виключення бактерійних діарей проводилися бактеріологічні дослідження калу.

Зміст КП у фекаліях визначали за допомогою ІФА зі специфічністю 100 %.

Дослідження було проведено відповідно до етичних принципів GCP (Якісна клінічна практика) щодо медичного дослідження. На участь у науковому дослідженні, що проводили з дозволу локальної комісії з біоетики ДЗ «ДМА МОЗ України», було отримано інформовану згоду батьків пацієнтів.

Математична обробка даних проводилася методами варіаційної статистики за допомогою статистичних програм Statgraf. Вірогідність відмінностей оцінювалася у випадках нормального розподілу статистичних даних за допомогою t-критерію Стьюдента й у випадках

розподілу, відмінного від нормального, за допомогою критерію Манна — Уїтні.

### Результати і обговорення

У хворих із ротавірусною інфекцією в 37,1 % випадків зустрічався респіраторний синдром. Катаральний синдром відзначався з перших днів захворювання й приблизно в 30 % пацієнтів виникав перед появою діареї. Тривалість катарального синдрому в середньому становила 3–4 доби. Ротавірусна інфекція перебігала з різним ступенем тяжкості. При легкій формі ротавірусної інфекції в більшості дітей температура тіла підвищувалася, але в межах субфебрильних значень. Тривалість гарячки не перевищувала одного, рідше двох днів. Блювота виникала в перший день хвороби й повторювалася кілька разів на добу. Через кілька годин, а іноді й одночасно з блювотою збільшувалася частота випорожнень — до 2–3 разів на добу; окремі порції випорожнень були з домішкою вільної води. Тривалість захворювання в середньому становила 4–5 діб. Для перебігу середньої тяжкості була характерна фебрильна гарячка. Зазвичай блювота була багаторазовою й передувала появі діареї. Характерні блідість шкірних покривів, млявість, спрага. Випорожнення з першого дня захворювання були до 8–16 раз на добу, розріджені, кашкоподібні в першу добу хвороби, потім ставали рясними й водянистими. Тривалість періоду водянистої діареї — 1–3 дні. У період зворотного розвитку симптомів, як правило, спочатку зникала блювота, нормалізувалася температура тіла, втрачався водянистий характер випорожнень, з'являлися калові маси, і до 6–7-го дня випорожнення ставали оформленими. При тяжкій формі ротавірусної інфекції тяжкість стану досягала максимуму до 2–4-ї доби хвороби у зв'язку з блювотою й втратою рідини з діареєю, що характеризувалася дуже великою кількістю активів дефекації (понад 25–30 разів на добу). Діарея зберігалася не менше 2–3 днів. Ротавірусна інфекція у 87,6 % випадків супроводжувалася ацетонемічним синдромом. Остаточне одужання в сприятливих випадках наставало до 8–10-го дня хвороби.

Нами було встановлено, що рівень концентрації фекального КП при секреторних вірусних діареях не залежав від етіологічного фактора й характеризувався помірним підвищенням вмісту КП в калі в гострий період із поступовим його зниженням до періоду реконвалесценції захворювання (табл. 1).

У результаті проведеного кореляційного аналізу було встановлено, що вміст фекального КП на початку ротавірусної інфекції слабо залежить від наявності ознак дисахаридазної недостатності. Наявність анамнестичних клінічних ознак лактазної недостатності ( $r = -0,28$ ) і низький рівень рН калу (нижче 5,5) у

**Таблиця 1. Вміст КП (мкг/г) в калі у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією**

Показник	Гострий період	Період реконвалесценції
КП у дітей із ротавірусною інфекцією	458,26 ± 95,49	90,82 ± 20,32
КП у дітей із неротавірусною інфекцією	416,08 ± 252,99	106,17 ± 74,48

гострий період захворювання ( $r = -0,30$ ) у дитини супроводжувались менш вираженим підвищенням концентрації КП у калі в гострому періоді ротавірусної інфекції. Однак у періоді реконвалесценції ротавірусної інфекції та в дітей із секреторною діареєю неротавірусної етіології як в гострий період, так і в період одужання концентрація КП не залежала від ознак дисахаридазної недостатності. Цілком ймовірно, даний феномен пов'язаний із захистом ротавірусу від місцевих механізмів неспецифічного захисту кишечника — ротавірус через механізми інгібування активності або транслокації лактази сприяє пригніченню продукції кальпротектину. Дисахаридазна недостатність, що спостерігається при ротавірусній інфекції, переважно обумовлена дефіцитом лактази-флоризин гідролази (ЕС 3.2.1.23-62), що гідролізує лактозу. У ранній період захворювання лактазна недостатність обумовлена не ротавірус-індукованою загибеллю ентероцитів, не порушенням синтезу ферменту, а пригніченням активності її вивільнення з ентероцитів. Вивільнення лактази-флоризин гідролази пригнічується протеїном NSP4 ротавірусу [18].

Необхідно відзначити досить сильну залежність рівня концентрації КП у калі й вмісту  $\alpha$ -амілази в сироватці крові ( $r = 0,43$ ) у гострий період захворювання. Нами не було встановлено залежності рівня КП від тяжкості перебігу ротавірусної інфекції в дітей раннього віку. Відсутність залежності рівня концентрації КП у калі від тяжкості перебігу захворювання відрізняє ротавірусну інфекцію від бактеріальних діарей.

Продукція КП переважно нейтрофілами й висока стійкість його молекули до протеолітичної деградації в присутності кальцію дозволяє вважати підвищений вміст КП у калі важливим маркером запалення кишечника [18]. Chien-Chang Chen і співавт. [19] показали, що рівень концентрації фекального КП при ротавірусній інфекції в дітей коливається в межах 11–426 мкг/г, при норовірусній інфекції — 25–405 мкг/г, аденовірусній інфекції — 65–224 мкг/г, у той час як при сальмонельозній інфекції він досягає діапазону 252–1246 мкг/г. Однак високий рівень вмісту КП в калі при гострих секреторних діареях, згідно з нашими даними, може бути ознакою не тільки бактеріальної або мікст-інфекції, але й ураження підшлункової залози.

## Висновки

1. Ротавірусна інфекція в дітей раннього віку супроводжується підвищенням рівня вмісту КП в калі в гострий період захворювання з поступовим зниженням до періоду реконвалесценції захворювання.

2. Зміни концентрації КП в калі при вірусних діареях не залежать від причинно-значимого інфекта.

3. Рівень КП у калі в дітей із ротавірусною інфекцією певною мірою залежить від наявності дисахаридазної недостатності.

4. Висока концентрація КП у калі хворих дітей із ротавірусною інфекцією може бути маркером загрози ураження підшлункової залози.

## Список літератури

1. Васильев Б.Я. Острые кишечные заболевания. Ротавирусы и ротавирусная инфекция / Васильев Б.Я., Васильева Р.И., Лобзин Ю.В. — СПб.: Лань, 2000. — 272 с.
2. Малый В.П., Волобуева О.В. Вирусные диареи // Международный медицинский журнал. — 2006. — № 4. — С. 60-75.
3. Крамарев С.А. Острые кишечные инфекции у детей: клиника, диагностика, лечение / Крамарев С.А. // Педиатрия. — 2013. — С. 2528.
4. Ospino D.U. Viral gastroenteritis and diversity of Rotavirus strains in Colombian children: a systematic review / Ospino D.U., Young G., Navarro O.A. // J. Infect. Dev. Ctries. — 2008. — Vol. 2, № 2. — P. 99-105.
5. Hilmarsdóttir I. Enteropathogens in acute diarrhea: a general practice-based study in a Nordic country / Hilmarsdóttir I., Baldvinsdóttir G.E., Harðardóttir H., Briem H., Sigurðsson S.I. // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 2012. — Vol. 31, № 7. — P. 1501-1509.
6. Асилова М.У. Вирусные диареи в структуре острых кишечных инфекций у детей / Асилова М.У., Мусабиев Э.И., Убайдуллаева Г.Б. // Журнал инфектологии. — 2011. — № 3. — С. 56-59.
7. Резник В.И. Роль вирусных возбудителей при острых кишечных заболеваниях / Резник В.И., Никифорова А.В., Лебедева Л.А., Перескокова М.А., Забарная А.А., Голубева Е.М. // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. — 2011. — № 18. — С. 83-88.
8. Olesen B. Etiology of diarrhea in young children in Denmark: a case-control study / Olesen B., Neimann J., Böttiger B., Ethelberg S., Schiellerup P., Jensen C., Helms M., Scheutz F., Olsen K.E., Kroghfelt K., Petersen E., Mølbak K., Gerner-Smidt P. // J. Clin. Microbiol. — 2005 Aug. — 43(8). — 3636-41.
9. Chen S.M. Microbial etiology of acute gastroenteritis in hospitalized children in Taiwan / Chen S.M., Ni Y.H., Chen H.L., Chang M.H. // J. Formos Med Assoc. — 2006 Dec. — 105(12). — 964-70.
10. Anderson E.J. Prevention and treatment of viral diarrhea in pediatrics / Anderson E.J. // Expert. Rev. Anti Infect. Ther. — 2010 Feb. — 8(2). — 205-17. doi: 10.1586/eri.10.1.
11. Kapusinszky B. Nearly constant shedding of diverse enteric viruses by two healthy infants / Kapusinszky B., Minor P., Delwart E. // J. Clin. Microbiol. — 2012 Nov. — 50(11). — 3427-34. doi: 10.1128/JCM.01589-12. Epub 2012 Aug 8.
12. Крамарев С.А. Ротавирусная инфекция: эпидемиология и профилактика / Крамарев С.А., Загордонец Л.В. // Здоровье ребенка. — 2011. — № 1. — С. 53-56.
13. Tate J.E. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis / Tate J.E., Burton A.H., Boschi-Pinto C., Steele D., Duque J., Parashar U.D. // Lancet Infect. Dis. — 2012. — Vol. 12, № 2. — P. 136-141.
14. Дзюблик І.В. Ротавірусна інфекція. Навчально-методичний посібник / За ред. Дзюблик І.В. — К.: Олпринт, 2004. — 116 с.
15. Абатуров А.Е. Значение металловсвязывающих белков в неспецифической защите респираторного тракта. 2. Кальпротектин / Абатуров А.Е. // Здоровье ребенка. — 2009. — 5(20). — С. 136-140.

16. Rougé C. Fecal calprotectin excretion in preterm infants during the neonatal period / Rougé C., Butel M.J., Piloquet H., Ferraris L., Legrand A., Vodovar M., Voyer M., de la Cochetière M.F., Darmaun D., Rozé J.C. // *PLoS One*. — 2010 Jun 11. — 5(6). — e11083. doi: 10.1371/journal.pone.0011083.

17. Yui S. Calprotectin (S100A8/S100A9), an inflammatory protein complex from neutrophils with a broad apoptosis-inducing activity / Yui S., Nakatani Y., Mikami M. // *Biol. Pharm. Bull.* — 2003 Jun. — 26(6). — 753-60.

18. Абатуров А.Е., Степанова Ю.Ю. Ротавирусная инфекция у детей. — К.: НВП «Інтерсервіс», 2013. — 189 с.

19. Chen C.C. Fecal calprotectin as a correlative marker in clinical severity of infectious diarrhea and usefulness in evaluating bacterial or viral pathogens in children / Chen C.C., Huang J.L., Chang C.J., Kong M.S. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2012 Nov. — 55(5). — 541-7. doi: 10.1097/MPG.0b013e318262a718.

Отримано 27.10.14 ■

Абатуров А.Е., Степанова Ю.Ю.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»

### ЗНАЧЕНИЕ ФЕКАЛЬНОГО КАЛЬПРОТЕКТИНА ПРИ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

**Резюме.** В статье представлены результаты исследования, характеризующие уровень кальпротектина в кале у детей раннего возраста с ротавирусной инфекцией. Целью данного исследования было определение значения флуктуаций концентрации фекального кальпротектина при ротавирусной инфекции у детей. Обследовано 105 детей раннего возраста, у которых был диагностирован ротавирусный гастроэнтерит. Показана динамика изменения содержания кальпротектина в кале у детей с

ротавирусной инфекцией. Установлено отсутствие зависимости концентрации кальпротектина в кале от тяжести ротавирусного энтерита. Показана обратно пропорциональная связь между наличием дисахаридазной недостаточности и уровнем кальпротектина в кале в острый период ротавирусной инфекции у детей.

**Ключевые слова:** дети раннего возраста, ротавирусная инфекция, кальпротектин.

Abaturov O.Ye., Stepanova Yu.Yu.

State institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipropetrovsk, Ukraine

### VALUE OF FECAL CALPROTECTIN IN ROTAVIRUS INFECTION IN INFANTS

**Summary.** The article presents results of a study of calprotectin level in faeces in infants with rotavirus. The aim of this study was to determine the value of fecal calprotectin concentration fluctuations in rotavirus infection in children. The study involved 105 infants with rotavirus gastroenteritis. The changes in calprotectin level in faeces in children with rotavirus infection were shown. It

has been demonstrated no correlation between calprotectin level in faeces with rotavirus enteritis severity. There has been showed an inverse relationship between disaccharidase deficiency and calprotectin levels in faeces during an acute phase of rotavirus infection in children.

**Key words:** infants, rotavirus infection, calprotectin.