

ОСОБЕННОСТИ АНТИЭНДОТОКСИНОВОГО ИММУНИТЕТА И ЭНДОГЕННОЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ОКИ РОТАВИРУСНОЙ И РОТАВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ

**Т.Н. Одинец, И.З. Каримов, Д.К. Шмойлов,
Н.Г. Лось-Яценко, А.А. Одинец, Е.Н. Дядюра, А.В. Шурыгин**

Резюме. В статье приведены данные сравнительной характеристики показателей антиэндоксинового иммунитета и свободно-радикального окисления в крови больных острыми гастроэнтеритами ротавирусной и ротавирусно-бактериальной этиологии в зависимости от степени тяжести и периода заболевания.

Ключевые слова: *острые кишечные инфекции, ротавирусная инфекция, антиэндоксиновый иммунитет, эндотоксикоз, прогноз.*

Широкая распространенность кишечных инфекций, формирование неблагоприятных вариантов течения и исходов заболевания, существенный экономический ущерб в результате высокой заболеваемости – все это обуславливает актуальность исследования иммунопатогенетических механизмов инфекционных диарей с целью совершенствования методов диагностики и лечения острых кишечных инфекций (ОКИ).

В последние годы в этиологической структуре острых кишечных инфекций (ОКИ) наблюдается тенденция к смене возбудителя: возрастает частота регистрации острых диарей вирусной этиологии, из которых 35–75% вызваны ротавирусом (РВ) [4, 17]. Несмотря на подробно изученные патогенез и клинику гастроэнтеритов РВ этиологии, анализ эпидемиологических данных указывает на высокую (60–70%) заболеваемость РВ микст-инфекцией [4, 9, 11, 19].

При всем многообразии этиологической структуры в клинической картине ОКИ выделяют наиболее постоянные синдромы – диарею и интоксикацию [1, 2, 8, 18, 21]. Известно что, синдром интоксикации обусловлен действием токсических веществ экзо- и эндогенного происхождения и является одним из ранних проявлений инфекционной патологии, определяющим тяжесть течения и исход заболевания [6, 10]. Принято считать, что токсическое влияние эндогенного генеза на органы и системы оказывают избыточные концентрации промежуточных и конечных продуктов метаболизма, аккумулирующихся в организме вследствие дисфункции адаптационно-компенсаторных механизмов, активированные ферменты, медиаторы воспаления, иммунологически чужеродные вещества, антитела, циркулирующие иммунные комплексы.

Несмотря на обилие известных факторов, многие исследователи в качестве основного индуктора развития интоксикации указывают на эндотоксин (ЭТ) грамотрицательных бактерий (ГОб) [14, 15], который по химической структуре является липополисахаридным компонентом (ЛПС) клеточной стенки энтеробактерий.

В современной литературе токсический потенциал ЛПС ассоциирован с феноменом бактериальной транслокации (БТ) – процессом проникновения сапрофитных ГОб желудочно-кишечного тракта и продуктов их жизнедеятельности из просвета кишечника в системный кровоток [14]. Установлено, что физиологические концентрации ЭТ относятся к адаптационному механизму стимуляции иммунитета [7]. При нарушении целостности кишечной стенки различного генеза развивается состояние «эндотоксиновой агрессии», описанное М.Ю. Яковлевым (2003) как патологический процесс, обусловленный высоким уровнем эндотоксинемии на фоне относительной или абсолютной недостаточности антиэндотоксинового иммунитета (АЭТИ) организма [22].

Следует отметить, что в условиях «эндотоксиновой агрессии» биологическая активность ЛПС сопровождается гиперфункцией фагоцитов и генерацией активных форм кислорода (АФК). Патологический эффект АФК заключается в стимуляции процессов свободно-радикального окисления (СРО) в клетке с последующим накоплением промежуточных и конечных продуктов, обладающих токсическим действием на организм [3]. Высокие концентрации АФК вызывают модификацию реакционно-способных аминокислотных остатков белков с их одновременной инактивацией, приводящей к нарушению ферментативной функции, ингибированию синтеза ДНК, необратимой деструкции клеточных мембран, увеличению проницаемости капилляров и агрегации тромбоцитов [15]. Образование и накопление в крови и тканях продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), нарушает синтез белков, проницаемость сосудистой стенки и характер воспалительных реакций [16]. Кроме того, биологически активные вещества, образующиеся в результате процессов СРО, обладают цитотоксическим действием [23].

Исследования последних лет указывают на существенную роль естественных антиэндотоксиновых антител (антиЛПС-IgA, антиЛПС-IgM, антиЛПС-IgG) в нейтрализации и клиренсе ЛПС [7]. Установлено, что изменение уровня антиэндотоксиновых антител (АЭТ-АТ) в сыворотке крови существенно влияет на транслокацию эндотоксина в системный кровоток, что, возможно, усугубляет течение патологического процесса. Высокие концентрации ЭТ, наблюдающиеся при сниженной иммунореактивности,

стимулируют гиперпродукцию цитокинов, увеличению проницаемости сосудистой стенки, развитие дисфункции эндотелия и ишемии тканей, что клинически характеризуется сердечно-сосудистой, почечно-печеночной недостаточностью, системной гипотензией, острым респираторным дистресс-синдромом и/или эндотоксиновым шоком [12].

Учитывая вышеизложенное, можно считать, что БТ и обусловленная ею физиологичная системная эндотоксинемия являются адаптационными механизмами организма, а многообразие клинических проявлений «эндотоксиновой агрессии» требует дальнейшего изучения при ряде патологических состояний, особенно инфекционного генеза.

Целью настоящей работы являлось исследование состояния антиэндотоксинового иммунитета и его взаимосвязи с метаболической интоксикацией в зависимости от степени тяжести и периода заболевания у больных ОКИ моноротавирусной и ротавирусно-бактериальной этиологии, которая обусловлена условно-патогенными бактериями.

Материалы и методы

Обследовано 35 больных ОКИ в возрасте 17–63 лет. В этиологической структуре больных ОКИ, вызванные РВ, составили 31,4% (11 чел.), ротавирусно-бактериальной этиологии – 68,5% (24 чел.), 1/3 пациентов имела заболевание легкой степени тяжести и 2/3 – средней степени тяжести. Подбор больных осуществлялся случайно-выборочным методом на базе инфекционного отделения городской клинической больницы № 7 г. Симферополя. Контрольную группу составили 14 лиц-доноров в возрасте 19–60 лет. Распределение по полу и возрасту во всех исследуемых группах было сопоставимо.

Наряду с общеклиническим, бактериологическим и иммунохроматографическим обследованием проводились исследования по определению в сыворотке крови содержания естественных антиэндотоксиновых антител (антиЛПС-IgM, антиЛПС-IgG) методом твердофазного иммуноферментного анализа (ТИФА) [13]. Интенсивность ОМБ сыворотки крови определяли спектрофотометрически по концентрации карбонильных групп на основании реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков белков с 2,4-динитро-фенилгидразином (2,4-ДНФГ) [5, 24]. Определение в сыворотке крови малонового диальдегида (МДА) – конечного продукта ПОЛ – проводили с помощью реакции с тиобарбитуровой кислотой спектрофотометрически [20]. Исследование проводилось в динамике заболевания: в остром периоде при поступлении в стационар, в разгар заболевания (3–4-й день лечения) и в период ранней реконвалесценции при выписке из ста-

ционара (6-й день). Для математической обработки полученных результатов использовали методы описательной и непараметрической статистики, Т-критерий Стьюдента для парных сравнений, корреляционный анализ по Спирману.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования показали, что при ОКИ легкой степени тяжести уровень АЭТ-АТ IgM по сравнению с физиологической нормой (0,112 усл. ед. опт. пл.) увеличивался на 9% при моноротавирусной инфекции (РВИ) и на 11% – при диареях, вызванных РВ в сочетании с условно-патогенными бактериями (УПБ), в период разгара – на 17% и 38%, а в раннюю реконвалесценцию – в 2 и 3,1 раза соответственно. В то же время в остром периоде у больных РВИ легкой степени тяжести, содержание карбонильных групп производных аминокислотных остатков белков в сыворотке крови увеличивалось на 20% и на 38% у пациентов РВ+УПБ. Процессы ПОЛ характеризовались повышением концентрации МДА в крови пациентов обеих групп, превышающим уровень контроля в 1,3 раза.

При средней степени тяжести уровень анти-ЛПС-IgM в период разгара у больных РВИ был на 14% ниже по сравнению с ОКИ, вызванными РВ+УПБ, а концентрация продуктов ОМБ повышается в крови больных РВИ в 1,8 раза и в 2,2 раза – при диареях смешанной этиологии. Примечательно, что у пациентов с микст-инфекцией (РВИ+УПБ) средней степени тяжести в период реконвалесценции уровень ОМБ в крови остается более повышенным, чем у больных РВИ (на 12% и 8,1% соответственно).

При исследовании больных ОКИ легкой степени тяжести в остром периоде заболевания выявлено, что концентрация МДА в крови пациентов обеих групп была практически одинаковой и превышала уровень контроля в 1,3 раза, но в динамике у больных ОКИ РВ+УПБ этиологии увеличивалась в 1,7 раза. В период ранней реконвалесценции во всех группах исследования показатели МДА в крови снижались до нормальных величин. Следует отметить, что содержание МДА в крови больных ОКИ РВИ+УПБ этиологии средней степени тяжести в остром периоде превышало нормальные показатели в 1,9 раза, а концентрация МДА крови пациентов РВИ изменялось в меньшей степени – на 30%. В период ранней реконвалесценции уровень МДА в крови в обеих группах снижался, но оставался на 9% выше нормы.

Выявлено, что концентрации анти-ЛПС-IgG при средней степени тяжести в группах сравнения в острый период и разгар заболевания достоверно не отличались, а в раннюю реконвалесценцию при ротавирусно-бактериальной инфекции этот показатель был выше на 18%.

Полученные данные позволили установить корреляционную взаимосвязь между уровнем АЭТ-АТ и показателями СРО в крови больных РВИ+УПБ инфекцией в острый период заболевания в зависимости от тяжести течения. Показано, что при легкой степени тяжести ОКИ РВИ+УПБ этиологии корреляция между АЭТ-АТ IgM и ОМБ, анти-ЛПС-IgM и МДА имела средний коэффициент ($R=0,58$ и $R=0,54$ соответственно) и была высокой при средней степени тяжести болезни ($R=0,83$; $R=0,81$ соответственно).

Анализ клинических исследований свидетельствует, что продолжительность интоксикации у больных обеих групп с легкой степенью тяжести заболевания была почти одинаковой ($2,3 \pm 0,75$ суток), но у пациентов с микст-инфекцией (РВ+УПБ) средней степени тяжести синдром интоксикации наблюдался в 1,4 раза дольше, чем у больных 1-й группы ($4,6 \pm 0,62$; $3,2 \pm 0,34$ суток соответственно).

Выводы

1. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что у больных ОКИ изменение показателей АЭТИ и окислительного стресса зависят от этиологии, степени тяжести и периода заболевания. В острый период заболевания уровень АЭТ-АТ IgM увеличивается при гастроэнтеритах РВ+УПБ этиологии средней степени тяжести (на 14%), а анти-ЛПС-IgG – в период реконвалесценции (на 18%).

2. Интенсивность ОМБ в крови больных ОКИ вызванных РВИ+УПБ выше, чем у больных РВИ (при легкой степени тяжести – на 38% и 20% соответственно, при средней степени тяжести – в 2,2 раза и 1,8 раза соответственно).

3. Уровень МДА в крови больных ОКИ средней степени тяжести в острый период увеличивается в большей степени при диареях РВИ+УПБ этиологии (в 1,9 раза), чем при РВИ (в 1,3 раза).

4. Наибольший коэффициент корреляционной связи между уровнем АЭТ-АТ IgM и содержанием карбонильных групп и МДА отмечается в остром периоде при ОКИ РВИ+УПБ этиологии средней степени тяжести ($R=0,83$; $R=0,81$ соответственно).

5. Динамика показателей АЭТИ и свободно-радикального окисления может служить объективным критерием тяжести течения ОКИ вирусно-бактериальной этиологии.

Литература

1. Белан Ю.Б. Особенности клинического течения моно- и микст-вариантов ротавирусной инфекции у детей раннего возраста / Ю.Б. Белан, Н.А. Полянская // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16. – № 18. – С. 1190–1192.

2. Букринская А.Г. Ротавирусная инфекция / А.Г. Букринская, Н.М. Грачева, В.И. Васильева. – М.: Медицина, 1989. – 223 с.

3. Губский Ю.И. Основные пути образования активных форм кислорода в норме и при ишемических патологиях / Ю.И. Губский, И.Ф. Беленичев, С.И. Коваленко [и др.] // Совр. пробл. токсикол. – 2004. – № 2. – С. 8–15.

4. Дзюблик І.В. Епідеміологія і профілактика ротавірусної інфекції / І.В. Дзюблик, В.І. Задорожна, В.В. Гавура // Методичні рекомендації / К., 2003. – 22 с.

5. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения / Е.Е. Дубинина, С.О. Бурмистров, Д.А. Ходов, И.Г. Поротов // Вопросы медицинской химии. – 1995. – № 1. – С. 24–26.

6. Жабоедов Г.Д. Эндотоксиновая агрессия в патогенезе эндогенных увеитов / Г.Д. Жабоедов, А.И. Копаенко // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симф. – 2008. – Т. 144. – Ч. 2. – С. 33–36.

7. Кирсанова Т.А. Особенности иммунного ответа при ротавирусно-бактериальной кишечной инфекции у детей / Т.А. Кирсанова // Детские инфекции. – 2010. – № 1. – С. 54–55.

8. Крамарев С.А. Ротавирусная инфекция: эпидемиология и профилактика / С.А. Крамарев, Л.В. Закордонец // Здоровье ребенка. – 2011. – № 1 (28). – С. 10–12.

9. Кузнецова С.В. Диференційна діагностика ротавірусної та ротавірусно-бактерійної кишкової інфекції у дітей / С.В. Кузнецова, Т.О. Кірсанова // Інфекційні хвороби. – 2010. – № 2 (60). – С. 103–104.

10. Маржохова М.Ю. Некоторые показатели синдрома интоксикации при острых кишечных инфекциях / М.Ю. Маржохова, М.А. Башиева, Ж.М. Желихаева // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – № 6. – С. 39–42.

11. Павленко О.В. Особливості клініки гострих кишкових інфекцій вірусної етіології у дорослих / О.В. Павленко, Є.В. Нікітін, Л.І. Скрипник // Інфекційні хвороби. – 2008. – № 1. – С. 63–68.

12. Пасечник И.Н. Механизмы повреждающего действия активированных форм кислорода на биологические структуры у больных в критических состояниях / И.Н. Пасечник // Вестник интенсивной терапии. – 2001. – № 4. – С. 3–9.

13. Патент 70193 А Україна, МКІ 7 А61К31/01 Спосіб визначення антитіл до ліпополісахаридів грамнегативних бактерій / А.І. Гордієнко, В.О. Білоглазов – заявл. 29.12.2003; опубл. 15.09.2004, Бюл. № 9.

14. Петухов В.А. Дисбиоз, эндотоксиновая агрессия, нарушение функций печени и дисфункция эндотелия в хирургии. Современный взгляд на проблему / В.А. Петухов // Тяжелый пациент. – 2006. – № 4. – С. 8–17.

15. Поталов А.Л. Системная воспалительная реакция, антиэндотоксиновый иммунитет и полиорганная недостаточность у пациентов отделений интенсивной терапии / А.Л. Поталов // Клиническая хирургия. – 2008. – № 9. – С. 54–56.

16. Рябов Г.А. Окислительный стресс и эндогенная интоксикация у больных в критических состояниях / Г.А. Рябов, Ю.М. Азизов, И.Н. Пасечник // Вестник интенсивной терапии. – 2002. – № 4. – С. 4–7.

17. Сагалова О.И. Ротавирусная инфекция у взрослых / О.И. Сагалова, Л.И. Ратникова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2004. – № 6. – С. 20–24.

18. Слободкін В.І. Профілактика ротавірусних інфекцій, пов'язаних з харчовим чинником передачі збудників / В.І. Слободкін, І.В. Дзюблик, О.П. Трохименко [та ін.] // Проблеми харчування. – 2005. – № 2. – С. 15–18.

19. Тимирбулатов Р.А. Метод повышения интенсивности свободно-радикального липидосодержащих компонентов крови и его диагностическое значение / Р.А. Тимирбулатов, Е.И. Селезнев // Лабораторное дело. – 1981. – № 4. – С. 209–211.

20. Клінічні особливості ротавірусної інфекції в дітей на сучасному етапі / Л.Р. Шостакович–Корєцька, О.М. Герасименко, О.Л. Кривіша, Т.А. Гайдук // Здоровье ребенка. – 2007. – № 3 (6). – С. 66–69.

21. Яковлев М.Ю. Элементы эндотоксинальной теории физиологии и патологии человека / М.Ю. Яковлев // Физиология человека. – 2003. – Т. 29, № 4. – С. 154–165.

22. Chevion M. Human studies related to protein oxidation: protein carbonyl content as a marker of damage / M. Chevion, E. Berenshtein, E.R. Stadtman // Free. Radic. Res. – 2000. – V. 33 – P. 99–108.

23. Oliver C.N. Age-related changes in oxidized proteins / C.N. Oliver, B.W. Ahn, E.J. Moerman [et al.] // J. biol. Chem. – 1987. – Vol. 262. – P. 5488–5491.

ОСОБЛИВОСТІ АНТИЕНДОТОКСИНОВОГО ІМУНІТЕТУ Й ЕНДОГЕННІЙ МЕТАБОЛІЧНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ПРИ ГКІ РОТАВІРУСНОЇ І РОТАВІРУСНО-БАКТЕРІЙНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

**Т.Н. Одинець, І.З. Карімов, Д.К. Шмойлов, Н.Г. Лось-Яценко,
А.А. Одинець, Є.Н. Дядюра, А.В. Шуригін**

Резюме. У статті наведені дані порівняльної характеристики показників антиендотоксिनного імунітету і вільно-радикального окислення в крові хворих на гострі гастроентерити ротавірусної та ротавірусно-бактерійної етіології залежно від ступеня тяжкості й періоду захворювання.

Ключевые слова: Острые кишечные инфекции, ротавирусная инфекция, антиендотоксинальный иммунитет, эндотоксикоз, прогноз.

FEATURE OF ANTIENDOTOXIN IMMUNITY AND ENDOGENOUS METABOLIC INTOXICATION IN ACUTE INTESTINAL INFECTION OF ROTAVIRAL AND ROTAVIRUS-BACTERIAL ETIOLOGY

**T.N. Odinets, I.Z. Karimov, D.K. Shmoilov, N.G. Los-Yatcenko,
A.A. Odinets, H.N. Dyadura, A.V. Shurigin**

Summary. In the article are presented data of comparative description of indexes of antiendotoxin immunity and processes of freely-radical oxigation in blood of patients with acute gastroenteritidis of rotaviral and rotavirus-bacterial etiology depending on the severity and period of disease.

Key words: acute intestinal infection, rotavirus infection, antiendotoxin immunity, endotoxycosis, prognosis.