

© Бобровицька А.І., Юрінок Н.В., Кучеренко Н.П., Заяць С.П., 2008
УДК 616-002.5-078.7:616.345+612.017]-053.2

А.І. Бобровицька, Н.В. Юрінок, Н.П. Кучеренко, С.П. Заяць
СТАНІМУННОЇ СИСТЕМИ І МІКРОБІОЦЕНОЗ ТОВСТОЇ
КИШКИ У ЧАСТО ХВОРІЮЧИХ ДІТЕЙ З ВІРАЖЕМ
ТУБЕРКУЛІНОВОЇ ПРОБИ

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, реабілітаційно-діагностичний центр
МОЗ України

Вивчені стан імунітету, загального реактивного потенціалу організму і мікробіоценоз товстої кишки у 66 часто хворіючих дітей: з віражем туберкулінової проби – 27, без віражу – 39. Встановлено, що у часто хворіючих дітей з віражем туберкулінової проби спостерігаються хелперний і супресорний, а у дітей без віражу – гіпосупресорний варіант Т-клітинної недостатності імунітету. Порушення мікробіоценозу товстої кишки у часто хворіючих дітей потребує включення в комплекс реабілітаційних програм заходів, які нормалізують його мікроекологію.

Ключові слова: часто хворіючі діти, імунітет, віраж туберкулінової проби.

Проблема туберкульозу в теперішній час є найбільш актуальною в структурі інфекційної патології у дітей. Захворюваність дітей всіма формами туберкульозу зросла на 3,3 %, а ураження органів дихання – на 5,7 % [1, 2]. Підвищення захворюваності на цю інфекцію серед дітей – надзвичайно несприятлива прогностична ознака, що свідчить про відсутність можливості поліпшення епідемічної ситуації з туберкульозу в найближчі роки [3].

На сучасному етапі особлива увага відводиться багатьом факторам, які впливають на розвиток негативної ситуації з туберкульозу, серед них першорядне значення мають зниження загального реактивного потенціалу організму внаслідок соціальних та екологічних причин, зміни біологічних властивостей збудника, специфічного імунітету при порушенні схеми вакцинації, контакт з бактеріоносіями, наявність шкідливих звичок у батьків, відвідування дитячих установ і висока поширеність інтеркурентних захворювань [1]. Виявлена пряма залежність інфікованості дітей від епідемічної ситуації з туберкульозу в конкретному регіоні [4].

Діти з позитивною туберкуліновою пробою не вважаються хворими на активний туберкульоз. Однак вони мають додаткові фактори ризику, зо-

крема, часті хвороби, які можуть при зниженні природної резистентності та імунологічної реактивності організму сприяти переходу носійства мікобактерій туберкульозу у захворювання. Разом з тим, основне положення в ученні про патогенез туберкульозу ґрунтується на визнанні його імунозалежним захворюванням [5-7]. Відомо також про тісний взаємозв'язок імунної системи і мікрофлори кишечника – склад мікроорганізмів у товстій кишці відіграє значну роль у формуванні вторинної недостатності [8-10]. Порушення кількісно-якісного складу мікрофлори товстої кишки сприяє розвитку алергічних реакцій [11-13].

Мета роботи – вивчення взаємозв'язку кількісних параметрів загального реактивного потенціалу організму, клітинного та гуморального імунітету, мікробіоценозу товстої кишки у часто хворіючих дітей, які мають віраж туберкулінової проби.

Матеріали і методи

Під спостереженням перебувало 66 часто хворіючих дітей віком 7-14 років, з них 27 мали віраж туберкулінової проби із нормергічною реакцією Манту з 2ТО ППД-Л (основна група) і 39 дітей – без віражу (група порівняння).

Оцінку загального реактивного потенціалу організму часто хворіючих дітей здійснювали шляхом вивчення якісно-кількісної характеристики гемограм за методикою Н.П. Мель (1990). Популяційний і субпопуляційний склад лімфоцитів периферичної крові визначали методом непрямой імунофлюоресценції із застосуванням моноклональних антитіл до CD3+, CD4+, CD8+. Рівень сироваткових імуноглобулінів основних класів (А, М, G) виявляли за допомогою радіальної імунодифузії в гелі за G. Mancini et al. (1965). Дослідження кількісного та якісного складу мікрофлори товстої кишки проводили відповідно до методичних рекомендацій НДІЕМ ім. Г.Н. Габричевського (1986).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Отримані дані оброблені статистично загальноприйнятими методами з підрахунком середньої арифметичної. Вірогідність розбіжностей між середніми величинами оцінювали за допомогою парного t-критерію Ст'юдента для зв'язаних виборок. Розрахунки проводили з використанням пакета прикладних програм «Statistica for Windows».

Результати досліджень та їх обговорення

Відомості про стан імунітету часто хворіючих дітей з віражем туберкулінової проби представлені в таблиці 1.

Узагальнюючи результати аналізу популяційного складу лімфоцитів периферичної крові у часто хворіючих дітей з віражем туберкулінової проби, необхідно відзначити, що вміст популяцій лімфоцитів характеризується зниженням кількості зрілих CD3-лімфоцитів на 27,8 % порівняно з показниками у часто хворіючих дітей без віражу, хелперних індукуючих клітин (CD4-лімфоцитів) – на 18,2 %, супресорів/цитотоксичних (CD8-лімфоцитів) – на 26,5 % – статистично достовірно

($P < 0,05$). Характерним для цих дітей виявилось підвищення співвідношення імунорегуляторних індексів: CD4/CD3 – на 13,6 % і CD4/CD8 – на 10,9 %.

Отже, у часто хворіючих дітей з віражем туберкулінової проби відзначається I ступінь імунної недостатності – порушення субпопуляційного складу Т-клітин (хелперний і супресорний варіанти недостатності), зменшення їхньої функціональної активності, посилення реакції на специфічний антиген. У часто хворіючих дітей без віражу туберкулінової проби спостерігається гіпосупресорний варіант недостатності клітинної ланки імунітету. Тому суперінфекція і супутні захворювання можуть створити умови для прогресування вторинної імунної недостатності та розвитку клінічних форм хвороби. Виявлені порушення в імунній системі вказують на необхідність імунологічного моніторингу часто хворіючих дітей за наявності віражу туберкулінової проби і їх реабілітації в умовах спеціалізованих центрів, а при можливості – на санаторно-курортному етапі.

Таблиця 1

Показники імунітету і загального реактивного потенціалу часто хворіючих дітей з віражем туберкулінової проби ($M \pm m$)

Показник	Здорові діти, n=20	Основна група, n=27	Група порівняння, n=39
CD3+, %	57,4±2,2	35,7±3,9*	49,4±2,7
CD4+, %	44,3±2,1	29,7±1,9*	36,3±2,3
CD8+, %	22,2±1,4	13,9±1,3*	18,9±1,1
CD4/CD3	0,77±0,03	0,83±0,05	0,73±0,02
CD4/CD8	1,90±0,04	2,13±0,02*	1,92±0,03
IgA, г/л	1,77±0,06	1,29±0,03	1,36±0,04
IgM, г/л	1,27±0,04	1,79±0,03*	1,51±0,06
IgG, г/л	13,45±0,22	7,71±0,15	8,10±0,17
НЕК	0,50±0,05	0,49±0,07	0,50±0,04
КФП	471,2±12,8	935,6±11,8*	692,5±14,9
ІЛП	618,0±17,8	625,2±13,8*	766,3±23,1
АНО	337,1±14,9	506,1±15,8*	372,6±11,8

Примітка. Вірогідність розбіжності між показниками основної групи і групи порівняння (* – $P < 0,05$).

Аналіз гуморальної ланки імунної системи часто хворіючих дітей з віражем туберкулінової проби виявив зменшення концентрації сироваткових IgA на 5,2 %, IgG – на 4,9 % і підвищення вмісту IgM – на 18,5 % порівняно з показниками дітей без віражу, а порівняно з показниками здорових дітей – відповідно на 27,3 % (IgA), 42,7 % (IgG) і 36,2 % (IgM), що статистично достовірно ($P < 0,05$), тобто захист організму здійснюється переважно макроглобулінами (IgM).

Показники загального потенціалу організму часто хворіючих дітей з віражем туберкулінової проби характеризували різноспрямованість змін імунного статусу. Навантажувально-еритроцитарний коефіцієнт (НЕК) дозволяє зробити висновок щодо кисневої забезпеченості організму та глибини запального процесу і відповідає його рівню у дітей групи порівняння ($0,49 \pm 0,07$ проти $0,50 \pm 0,04$), а також показнику здорових дітей ($0,50 \pm 0,05$). Це свідчить про достатню забезпе-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ченість киснем організму таких дітей і відсутність специфічного запального процесу навіть мінімальної активності.

Клітинно-фагоцитарний потенціал (КФП) у часто хворюючих дітей з віражем туберкулінової проби перевищував рівень дітей без віражу в 1,4 разу (935,6±11,8 проти 692,5±14,9), що вказує на вищу активність клітинних елементів білої крові – паличкоядерних і сегментоядерних нейтрофілів, моноцитів (P<0,05).

Сенсибілізацію і реалізацію алергічних реакцій при інфекційному процесі, особливо специфічного характеру, відображає показник алергічної налятованості організму (АНО). У часто хворюючих

дітей з віражем туберкулінової проби він склав 506,1±15,8 і перевищував рівень у дітей без віражу в 1,3 разу (372,6±11,8), а у здорових – в 1,5 разу (337,1±14,9), що вказує на наявність значнішої сенсибілізації та здатності до реалізації алергічних реакцій у часто хворюючих дітей з віражем (P<0,05).

Мікробіологічне дослідження виявило значніші зміни мікрофлори товстої кишки у часто хворюючих дітей з віражем туберкулінової проби порівняно з дітьми без віражу. У дітей основної групи I ступінь дисбактеріозу встановлено у 3,7 % випадків, II – у 85,1 %, III – у 11,2 %, а у дітей групи порівняння відповідно в 12,8; 84,7 і 2,5 % випадків (табл. 2).

Таблиця 2

Мікробний пейзаж товстої кишки часто хворюючих дітей з віражем туберкулінової проби і без віражу

Мікроорганізм	Основна група, n=27		Група порівняння, n=39		Здорові діти, n=20
	абс. число	%	абс. число	%	
<i>Staphylococcus aureus</i>	8	29,6	5	12,8	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	11,1	2	5,12	
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	7,4	3	7,6	
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	7,4	2	5,12	
<i>Proteus mirabilis</i>	1	3,7			Мікроби роду протей (0–10 ³)
Гриби роду <i>Candida</i>	5	18,5	4	10,2	Дріжджоподібні гриби (0–10 ⁴)
<i>Bifidobacterium</i> (<10 ⁷)	6	22,2	8	20,5	10 ⁷ і вище
<i>Lactobacillus</i> (<10 ⁴)	9	33,3	15	38,4	0–10 ⁴
<i>E. coli</i> зі зниженими ферментативними властивостями	13	48,1	17	43,5	до 10 %
<i>E. coli</i> , гемолізуючі форми	7	25,9	9	23,0	0 %
<i>E. coli</i> , лактозонегативні форми	1	3,7			до 5 %
<i>E. coli</i> , мала кількість (<10 ⁶)	3	11,1	4	10,2	
Мікробні асоціації	10	37,0	16	41,0	

Порушення мікробіоценозу товстої кишки у дітей обох груп обумовлено стафілококами і мікробними асоціаціями – 66,6 та 53,8 %. Найчастіше спостерігалися асоціації *Staphylococcus aureus* і *Klebsiella pneumoniae*, які склали у часто хворюю-

чих дітей з віражем туберкулінової проби 11,1 проти 5,12 % (часто хворюючі діти без віражу).

Серед транзиторних представників мікрофлори товстої кишки, що перевищували кількісні припустимі значення (10⁴-10⁶) у часто хворюючих дітей

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

з віражем в 29,6 % випадків виявлялися стафілококи, в 18,5 % – гриби роду *Candida*, в 11,1 % – *Klebsiella pneumoniae*, рідше *Enterobacter* – 7,4 %, в 1 випадку – *Proteus mirabilis*, а у дітей без віражу – відповідно у 12,8; 10,2; 5,12; 5,12 % випадків.

Серед ендогенних мікроорганізмів встановлено зниження вмісту бактерій роду *E. coli* ($<10^6$) у 11,1 та 10,2 % дітей обох груп. Майже половина дітей (48,1 і 43,5 %) мали збільшення кількості біоварів ешерихій зі зниженими ферментативними властивостями. Зменшення кількості *E. coli*, а також присутність у товстій кишці малоактивних її штамів сприяли посиленому росту умовно-патогенної флори, що підтверджують отримані нами дані. Так, вивчення мікроекології товстої кишки у дітей обох груп дозволило виявити у 14 (51,8 %) і 10 (25,6 %) обстежених наявність умовно-патогенної флори в кількості, яка перевищувала припустимі значення (10^4 - 10^6). На цьому фоні при бактеріологічному дослідженні у 7 (25,9 %) і 9 (23,0 %) дітей висівалися гемолізуючі кишкові палички.

У підтримці нормального мікробіоценозу товстої кишки значна роль належить лактобактеріям, які є мукозосоціованими мікроорганізмами і мають певне значення у колонізаційній резистентності кишечника. Знижений їх вміст мали 33,3 % часто хворіючих дітей з віражем туберкулінової проби та 38,4 % дітей без віражу.

Таким чином, у часто хворіючих дітей з віражем туберкулінової проби і у дітей без віражу відбуваються зміни в клітинній і гуморальній ланках імунітету, загальному реактивному потенціалі організму та порушується мікрофлора товстої кишки, обумовлені пригніченням росту нормальних симбіонтів, особливо анаеробів, і розмноженням умовно-патогенних видів бактерій.

Висновки

1. У часто хворіючих дітей з віражем туберкулінової проби відмічається імунна недостатність I ступеня – порушення субпопуляційного складу Т-клітин (хелперний та супресорний варіанти недостатності), зменшення їхньої функціональної активності, посилення реакції на специфічний антиген.

2. Часто хворіючі діти без віражу туберкулінової проби мають гіпосупресорний варіант недостатності клітинної ланки імунітету.

3. Суперінфекція і супутні захворювання у часто хворіючих дітей з віражем туберкулінової проби можуть створювати умови для прогресування

вторинної імунної недостатності та розвитку клінічних форм туберкульозу.

4. Захист організму часто хворіючих дітей з віражем туберкулінової проби від специфічних агентів здійснюється переважно макроглобулінами – IgM.

5. Значні порушення мікробіоценозу товстої кишки у часто хворіючих дітей з віражем туберкулінової проби вимагають, поряд з імунокорекцією, включення в комплекс реабілітаційних програм заходів, які нормалізують мікроекологію товстої кишки.

Література

1. Аксенова В.А. Проблемы активного выявления туберкулеза у детей России // Туберкулез у детей и подростков в современных условиях: Тез. докл. науч.-практ. конф. – СПб, 2000. – С. 7.
2. Покровский В.В. Рекомендации по снижению заболеваемости туберкулезом среди населения с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции. – М.: ВОЗ, 2004. – 104 с.
3. Ерохин В.В. Туберкулезная агрессия. Остановить ее можно только радикальными мерами // Мед. газета. – 2000. – № 46. – С. 5.
4. Сиренко И.А., Шматько С.А. Факторы риска инфицирования и заболевания туберкулезом подростков в зависимости от степени эпидемической опасности туберкулезного очага // Проблемы туберкулеза. – 2004. – № 11. – С. 8-11.
5. Аксенова В.А. Инфицированность и заболеваемость туберкулезом детей как показатель общей эпидемиологической ситуации по туберкулезу в России // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 1. – С. 6-9.
6. Перельман М.И. Туберкулез в России // Вакцинация. – 2002. – № 1. – С. 3-5.
7. Activation of peripheral phagocytes in BCG-vaccinated subjects / Vuotto M.L., Ielpo M.T., Liguori G. et al. // Luminescence. – 2000. – V. 3, N 15. – P. 11-20.
8. Стенина М.А., Воеводин Д.А., Скрипник А.Ю. Уровень сывороточных антител в условно-патогенной микрофлоре как маркер процесса формирования вторичного иммунодефицита у детей // Журн. микробиол. – 2001. – № 5. – С. 50-54.
9. Федотова Т.А., Михайленко А.А., Сергеева С.Ф. Роль дисбактериоза кишечника в формировании иммунной недостаточности у детей // Иммунология. – 2001. – № 3. – С. 341-345.
10. Increased *Escherichia coli* phagocytosis in neutrophils that have transmigrated across a cultured intestinal epithelium Infect / Hotman P., Piche M., Far D.F. et al. // Immun. – 2000. – V. 2, N 68. – P. 449-455.
11. Коррекция нарушений местного иммунитета при дисбиозе кишечника у детей / Малиновская В.В., Коровина Н.А., Захарова И.Н. и др. // Русс. мед. журн. – 2006. – № 1. – С. 57-62.
12. Adherence characteristics *S. aureus* isolated from skin infections and atopic dermatitis / Akiyama H., Yamasaki O., Tada J., Arata J. // J. Dermatol. Sci. – 2000. – N 3. – P. 155-160.
13. Werner J., Neuber K. *Staphylococcus aureus* enterotoxins induce histamine leukotriene release in patients with atopic eczema // Br. Dermatol. – 2001. – V. 2, N 14. – P. 302-305.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

CONDITION OF IMMUNE SYSTEM AND MICROBIOTIC THICK INTESTINES AT OFTEN ILL CHILDREN WITH CURVE OF TUBERCULINE TEST

A.I. Bobrovytska, N.V. Yurinok, N.P. Kucherenko, S.P. Zayats

SUMMARY. Condition of immunity, the general reactive potential of an organism and microbiocenosis of thick intestines at 66 often ill children are studied: with a tuberculine tests curve – 27, without curve – 39.

It is established: at often ill children with curve of tuberculine test are observed helper and suppressor, and at children without curve – hyposuppressor variant of T-cellular insufficiency of immunity. Disorders of microbiocenosis of the thick intestines at often ill children are demanded the inclusion in a complex of rehabilitation programs the methods, that normalize its microecology.

Key words: often ill children, immunity, a curve of tuberculine test.

© Мощич О.П., 2008
УДК 616.5-002.3

О.П. Мощич

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ РЕКОМБІНАНТНОГО ІНТЕРФЕРОНУ ПРИ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЯХ У ДІТЕЙ

Київська національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Досліджено динаміку вмісту інтерферону (ІФН) в крові дітей, хворих на гострі кишкові інфекції (ГКІ) різної етіології та різної тяжкості. Встановлено модулюючий вплив рекомбінантного ІФН- α на інтерферогенез при ГКІ, а також швидше зникнення при його застосуванні клінічних проявів хвороби.

Ключові слова: гострі кишкові інфекції, терапія, рекомбінантний інтерферон- α .

В Україні ГКІ займають одне з основних місць у структурі інфекційної захворюваності та дитячої смертності, поступаючи лише грипу і гострим респіраторним захворюванням [1, 2]. Згідно з офіційними даними, щорічно в Україні реєструється 45-50 тис. випадків ГКІ у дітей, що складає 60-70 % від загальної кількості захворювань; на кожну дитину віком до 5 років припадає 1,3-2,3 випадку діареї в рік [3, 4]. У дітей раннього віку ГКІ перебігають тяжко й супроводжуються розвитком серйозних ускладнень [5, 6]. Вони завдають суттєвої шкоди здоров'ю дитини не лише під час гострого перебігу хвороби, але й часто після її закінчення. Тому необхідно удоско-

налювати лікування хворих на ГКІ різної етіології. Мало вивченими залишаються деякі особливості лікування вірусних діарей, сальмонельозу. Є поодинокі несистематизовані дані про застосування в лікуванні таких хворих препаратів рекомбінантного ІФН. Отримані результати не відбивають достатньо повно лікувальну дію цих засобів, не з'ясовано вплив такої терапії на динаміку вмісту цитокінів у крові.

Метою роботи було з'ясувати динаміку рівня інтерферону в крові дітей, хворих на ГКІ різної етіології, а також швидкість зникнення симптомів недуги під впливом комплексної терапії з використанням рекомбінантного ІФН- α .

Матеріали і методи

Під спостереженням перебувало 122 дитини віком від 3 міс. до 3 років, хворих на ГКІ, у тому числі 24 – на ротавірусний гастроентерит, 37 – на ГКІ змішаної етіології: ротавіруси разом зі сальмонелами, ешерихіями, шигелами, умовно-патогенними бактеріями (УПБ), 61 – бактерійної етіології (шигелоз, сальмонельоз, ешерихіоз, спричинені УПБ).