

УДК 616.98:578.823.91]-053.4-092:612.017.1  
**ЗАВИСИМОСТЬ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ  
РОТАВИРУСНОЙ МОНО- И МИКСТ-ИНФЕКЦИИ  
У ДЕТЕЙ ОТ ИСХОДНОГО УРОВНЯ  
ИНТЕРЛЕЙКИНОВ**

Кирсанова Т.А.

Харьковский национальный медицинский университет  
(61022 г. Харьков, пр. Ленина 4, E- mail: meduniver@Kharkov.ukrtel.net)

Широкая распространенность кишечных инфекций, наносимый ими огромный экономический ущерб обществу в результате высокой заболеваемости населения, формирования в ряде случаев неблагоприятных вариантов течения и исходов, обуславливают их медицинскую и социальную значимость, выделяя проблему борьбы с ними в разряд наиболее важных и первостепенных [1]. В последние два десятилетия все большее внимание ученых привлекает ротавирусная инфекция, доля которой в общей структуре заболеваемости кишечными инфекциями в различных странах мира, по данным разных авторов, составляет 35-75 % и имеет постоянную тенденцию к росту [2,3].

При этом установлено, что в 60-70 % случаев ротавирусная инфекция протекает не как моно-, а как микст-инфекция, чаще всего обусловленная сочетанием ротавирусов и бактерий в качестве этиологического фактора [4]. Известно, что развитие, манифестация и исход любого патологического процесса определяются адекватностью и своевременностью включения иммунных реакций организма человека [5]. Однако до настоящего времени, вопросы иммуногенеза при кишечной ротавирусной инфекции у детей должного внимания не нашли [6]. Имеющиеся немногочисленные сведения весьма противоречивы и остаются дискуссионными, требующими дальнейшего уточнения и анализа [7]. Кроме того, остается невыясненной реакция цитокинов как первоочередных участников формирования патологического процесса и иммунного ответа при кишечной ротавирусной инфекции [8,9]. А между тем, известно, что повышение эффективности лечебно-профилактических мероприятий при любом заболевании возможно лишь при условии расширения диапазона знаний его патогенеза [10].

**Цель исследования:** определить значение реакции интерлейкинов в формировании клинической симптоматики и ее выраженности при ротавирусной моно- и микст-инфекции у детей.

**Материалы и методы исследования**

Под наблюдением находилось 124 ребенка возрастом 1 месяца - 3 лет, из них 30 – больных кишечной инфекцией ротавирусной этиологии и 64 – ротавирусно-бактериальной, 30 здоровых детей составили группу контроля.

Верификация диагноза осуществлялась путем выявления ротавирусного антигена в каловых массах больных и антител к нему в сыворотке крови. Больным, у которых из каловых масс дополнительно выделены микроорганизмы, проведено серологическое обследование с аутоштампами в динамике наблюдения. Из 81 больного у 64 выявлено нарастание титра антител к выделенным бактериям в четыре и более раз, что дало возможность говорить о их причастности к развитию патологического процесса в желудочно-кишечном тракте детей, то есть диагностировать сочетанную природу заболевания.

Наряду с общепринятыми клиническими и лабораторными методами обследования детей определяли количественное содержание интерлейкинов (ИЛ) крови - ИЛ-1 $\beta$ , -4, -6, фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО  $\alpha$ ) (твердофазным иммуноферментным методом) в остром периоде заболевания и в периоде ранней реконвалесценции.

**Результаты исследования и их обсуждение**

При анализе цитокинового статуса больных ротавирусной и ротавирусно-бактериальной кишечной инфекцией было выявлено достоверное повышение содержания всех интерлейкинов в крови по сравнению с аналогичными показателями здоровых детей: у детей с ротавирусной инфекцией уровень ИЛ-1 $\beta$  увеличивался более чем в 13 раз, ИЛ-4 и ИЛ-6 – в 3, ФНО  $\alpha$  – 5 раз; при ротавирусно-бактериальной инфекции уровень ИЛ-1 $\beta$  увеличивался почти в 15 раз, ИЛ-4 и ИЛ-6 – в 6, ФНО  $\alpha$  - 2 раза (рис. 1).

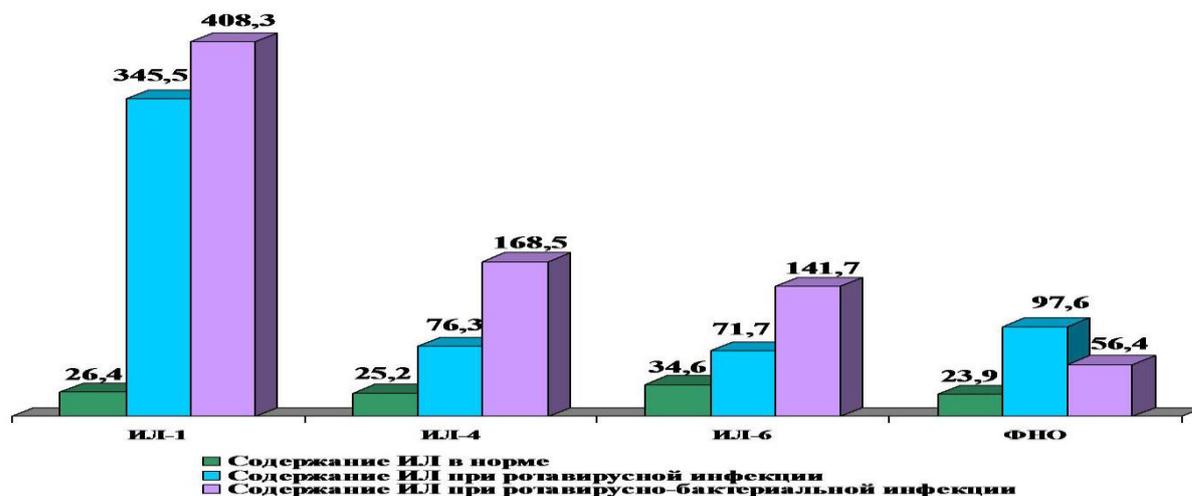


Рис. 1. Количественное содержание интерлейкинов (пг/мл) в крови детей в остром периоде ротавирусной моно- и микст-инфекции

Выявлен большой размах колебаний значений интерлейкинов от незначительных до очень значительных величин. У больных ротавирусной инфекцией уровень ИЛ-1 $\beta$  колебался в пределах  $260,72 \pm 7,94$  –  $506,53 \pm 3,71$  (в 10-20 раз превышал показатели здоровых детей), ИЛ-4 –  $44,32 \pm 2,59$  –  $150,46 \pm 2,38$  (2-6 раз), ИЛ-6 –  $29,59 \pm 2,21$  –  $93,68 \pm 0,83$  (0-2,5 раз), ФНО  $\alpha$  –  $31,01 \pm 1,01$  –  $137,32 \pm 0,91$  (0-5,5 раз). При ротавирусно-бактериальной кишечной инфекции уровень ИЛ-1 $\beta$  колебался от  $261,10 \pm 6,17$  до  $502,06 \pm 2,72$  (в 10-20 раз превышал показатели здоровых детей), ИЛ-4 – от  $92,35 \pm 3,41$  до  $234,76 \pm 4,24$  (4-10 раз), ИЛ-6 – от  $53,18 \pm 10,57$  до  $189,33 \pm 2,13$  (1,5-5 раз), ФНО  $\alpha$  – от  $28,98 \pm 1,44$  до  $85,52 \pm 2,11$  (1,5-4 раза).

Однако, при этом нами замечено, что большая часть показателей количественного содержания интерлейкинов в крови больных группировалась в трех диапа-

зонах, что позволило нам разделить всех детей с патологией желудочно-кишечного тракта ротавирусной моно- и микст-этиологии соответственно на три группы: первая – дети с низким интерлейкиновым ответом в дебюте заболевания; вторая – средним и третья – высоким. Критериями выделения групп были уровни интерлейкинов в крови. При низком ответе количественное содержание в крови больных превышало цифровые характеристики здоровых детей по ИЛ-1 $\beta$  до 10 раз, ИЛ-4 – в 2 раза, ИЛ-6 и ФНО  $\alpha$  – до 1,5 раз; при среднем: ИЛ-1 $\beta$  – в 11-14 раз, ИЛ-4 – в 3 раза, ИЛ-6 и ФНО  $\alpha$  – 1,5-2; при высокой реакции интерлейкинов уровень ИЛ-1 $\beta$  повышался в 15 и более раз, ИЛ-4 – в 5 и более, ИЛ-6 и ФНО  $\alpha$  – в 3 и более раз (рис. 2).

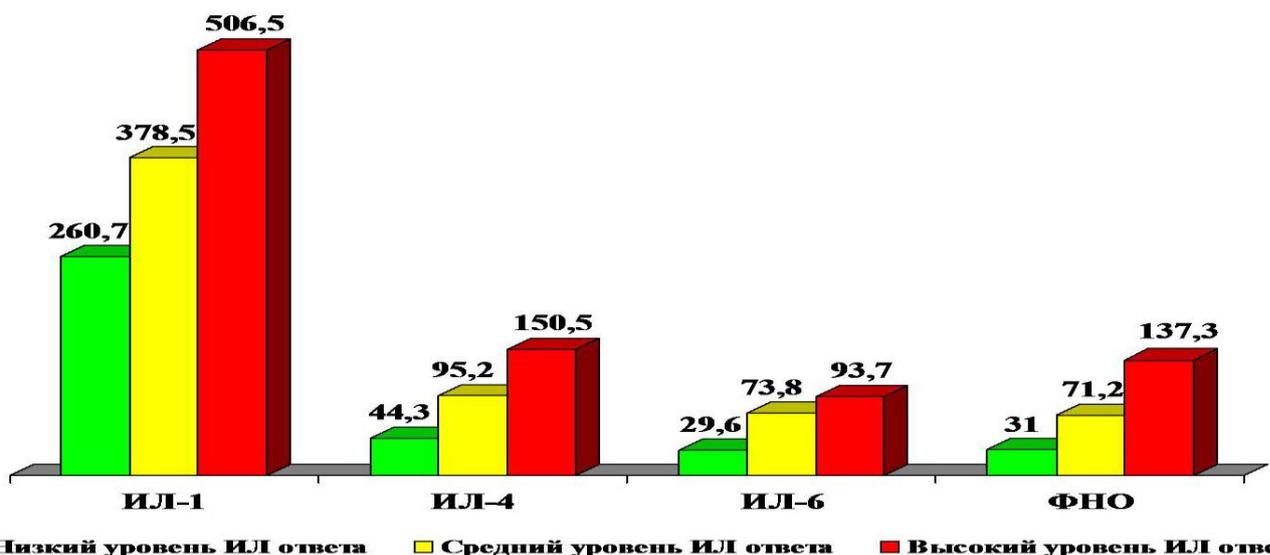


Рис. 2. Уровни интерлейкинового ответа детей с ротавирусной и ротавирусно-бактериальной инфекцией

С учетом того, что между низким, средним и высоким уровнями интерлейкинов, как у больных ротавирусной, так и ротавирусно-бактериальной кишечной инфекцией, есть достоверная разница ( $p < 0,05$ ), мы решили математически проанализировать зависимость формирования клинической картины заболевания, которое обусловлено ротавирусами и сочетанием ротавирусов с бактериальной флорой, от реакции интерлейкинов на ранних сроках манифестации патологического процесса.

У больных ротавирусной инфекцией (рис. 3) отмечена достоверная прямая связь между уровнем ИЛ-1 $\beta$  и выраженностью клинических проявлений заболевания (тяжестью болезни), прямая связь между его уровнем и частотой рвоты и прямая связь с изменениями копрограммы. Выявлена достоверная прямая корреляционная зависимость уровня ИЛ-4 и наличия катарального синдрома и обратная связь между его уровнем и рвотой. Определяется прямая корреляционная связь между содержанием ИЛ-6 и тяжестью заболевания, а также температурной реакцией больных детей. Анализируя основные симптомы заболевания у детей с разным уровнем ФНО  $\alpha$ , выявлена прямая связь между количественным содер-

жением ФНО  $\alpha$  и тяжестью заболевания, частотой рвоты, а также частотой испражнений.

Анализируя клинические проявления у детей с ротавирусно-бактериальной инфекцией с разным уровнем ИЛ-1 $\beta$  (рис. 3) выявлена достоверная зависимость их выраженности от уровня ИЛ-1 $\beta$ : прямая корреляционная связь между уровнем ИЛ-1 $\beta$  и тяжестью болезни, прямая связь между его уровнем и частотой рвоты и прямая – с наличием примесей в испражнениях. При анализе зависимости выраженности симптомов заболевания от уровня ИЛ-4 выявлены следующие данные: достоверная обратная корреляционная связь между уровнем ИЛ-4 и тяжестью заболевания и обратная связь – с наличием катарального синдрома.

Анализируя основные клинические симптомы у детей с разным уровнем ИЛ-6 отмечена достоверная прямая корреляционная связь между содержанием ИЛ-6 и температурной реакцией больных детей и частотой испражнений. При анализе основных симптомов заболевания у детей с разным уровнем ФНО  $\alpha$  выявлена достоверная прямая связь между количественным содержанием ФНО  $\alpha$  и частотой рвоты и частотой испражнений.

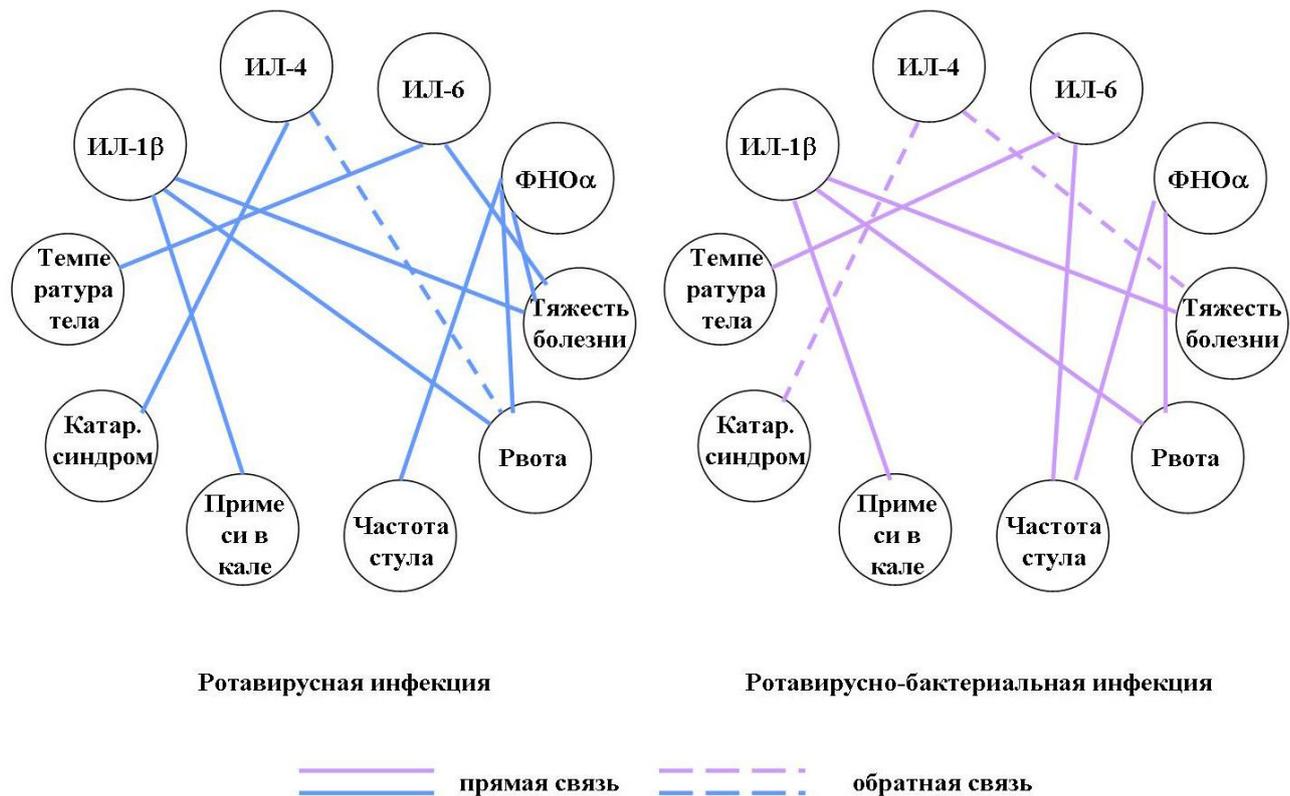


Рис. 3. Корреляционные структуры интерлейкинового ответа и клинических проявлений ротавирусной и ротавирусно-бактериальной инфекции

**Выводы:**

1. Показатели цитокинового статуса больных ротавирусной и ротавирусно-бактериальной инфекцией характеризуются значительным повышением количественного содержания интерлейкинов  $-1\beta$ ,  $-4$ ,  $-6$  и фактора некроза опухоли  $\alpha$ .
2. При ротавирусной и ротавирусно-бактериальной инфекциях выявлена корреляционная зависимость между реакцией интерлейкинов и выраженностью клинических симптомов заболевания.
3. Отсутствие различий между этиологией кишечной инфекции и наличием зависимости выраженности клинических симптомов от уровня интерлейкинов крови, вероятно, обусловлено тем, что интерлейкины выступают в качестве фактора, который регулирует воспалительный процесс, обуславливает формирование тяжести и глубины патологического процесса в желудочно-кишечном тракте, а также силу системного воспалительного ответа, что в совокупности определяет наличие и выраженность клинических проявлений заболевания.
4. Результаты определения интерлейкинового статуса больных ротавирусной и ротавирусно-бактериальной инфекцией в дебюте заболевания, могут быть использованы в качестве прогностических критериев появления отдельных симптомов в клинической картине болезни, что позволит практическому врачу аргументированно предусматривать объем терапевтического воздействия на пациентов.

**Литература:**

1. Cheng, A.C. Infectious diarrhea in developed and developing countries [Text] / A.C. Cheng, J.R. McDonald, N.M. Thielman // Journal of clinical gastroenterology. – 2005. – Vol. 39, Issue 9. – P. 757-773.
2. Parashar, U.D. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children [Text] / U.D. Parashar, C.J. Gibson, R.I. Glass et al. // Emerging infectious disease. – 2003. Vol. 9, Issue 5. – P. 565-572.
3. Parashar, U.D. Rotavirus and severe childhood diarrhea [Text] / U.D. Parashar, C.J. Gibson, J.S. Bresse, R.I. Glass // Emerging infectious disease. – 2006. – Vol. 12, Issue 2. – P. 304-306.
4. Reidy, N. Emergence of G3 and G9 rotavirus and increased incidence of mixed infections in the southern region of Ireland 2001-2004 [Text] / N. Reidy, F. O'Halloran, S. Fanning et al. // Journal of medical virology. – 2005. – Vol. 77, Issue 4. – P.571-578.
5. Мінков, І.П. Ротавірусна інфекція у дітей [Текст] / І.П. Мінков, Г.О. Пігель // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2001. – № 6. – С. 5-7.
6. Тихомирова, О.В. Ротавирусная инфекция у детей [Текст] / О.В. Тихомирова, Н.В. Сергеева, О.А. Аксенов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2004. – № 5. – С. 51-56.
7. Дзюблик, І.В. Ротавірусна інфекція [Текст] / І.В. Дзюблик, Є.Є. Шунько, С.П. Катоніна та інш.. — К.: Олпрінт, 2004. – 118с.
8. Azim, T. Rotavirus-specific subclass antibody and cytokine responses in Bangladeshi children with rotavirus diarr-

hoea [Text] / T. Azim, M.H. Zaki, G. Podder et al. // Journal of medical virology. – 2003. – Vol. 69, Issue 2. – P. 286-295.  
9. Jiang, B. Cytokines as mediators for or effectors against rotavirus disease in children [Text] / B. Jiang, L. Snipes-Magaldi, P. Dennehy et al. // Clinical and diagnostic laboratory immunology. – 2003. – Vol. 10, № 6 – P. 995–1001.  
10. Lundgren, O. Pathogenesis of rotavirus diarrhea [Text] / O. Lundgren, L. Svensson // Microbes and infection. – 2001. – № 3. – P. 1145-1156.

**УДК 616.98:578.823.91]-053.4-092:612.017.1**  
**ЗАВИСИМОСТЬ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ РОТАВИРУСНОЙ МОНО- И МИКСТ-ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ ОТ ИСХОДНОГО УРОВНЯ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ**

**Кирсанова Т.А.**

В статье представлены результаты исследования по изучению связи наличия и выраженности клинических симптомов ротавирусной и ротавирусно-бактериальной кишечной инфекции от интерлейкиновой реакции больных детей. Доказано, что при ротавирусной и ротавирусно-бактериальной инфекции реакция интерлейкинов обуславливает присутствие клинических симптомов заболевания и их выраженность. Вероятно, это обусловлено тем, что интерлейкины выступают в качестве фактора, который регулирует воспалительный процесс, обуславливает формирование тяжести и глубины патологического процесса в желудочно-кишечном тракте, а также силу системного воспалительного ответа, что в совокупности определяет наличие и выраженность клинических проявлений заболевания.

**Ключевые слова:** дети, ротавирусная инфекция, ротавирусно-бактериальная инфекция, цитокины, клиническая картина.

**УДК 616.98:578.823.91]-053.4-092:612.017.1**  
**ЗАЛЕЖНІСТЬ КЛІНІЧНОЇ КАРТИНИ РОТАВІРУСНОЇ МОНО- ТА МІКСТ-ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ ВІД ВИХІДНОГО РІВНЯ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ**

**Кірсанова Т.О.**

В статті представлені результати дослідження з вивчення зв'язку наявності та вираженості клінічних симптомів ротавірусної та ротавірусно-бактеріальної кишкової інфекції від інтерлейкінової реакції хворих дітей. Доказано, що при ротавірусній та ротавірусно-бактеріальній інфекції реакція інтерлейкінів обумовлює присутність клінічних симптомів захворювання та їх вираженість. Ймовірно, це обумовлено тим, що інтерлейкіни виступають як фактор, який регулює запальний процес, обумовлює формування тяжкості та глибини патологічного процесу в шлунково-кишковому тракті, а також силу системної запальної відповіді, що в сукупності визначає наявність та вираженість клінічних проявів захворювання.

**Ключові слова:** діти, ротавірусна інфекція, ротавірусно-бактеріальна інфекція, цитокіни, клінічна картина.

**УДК 616.98:578.823.91]-053.4-092:612.017.1**  
**DEPENDENCE OF CLINICAL MANIFESTATION OF ROTAVIRAL MONO- AND MIXED INFECTION AT CHILDREN FROM INITIAL LEVEL OF INTERLEUKINS**

**Kirsanova T.A.**

The article presents the results of the study of definition the cytokine status at children with rotaviral and rotaviral-bacterial infections and communication revealing between indicators of level interleukins and clinical manifestation of disease. Reliable direct connection between the level of interleukins and clinical manifestation of disease has been detected. It appears to be the factor which regulates inflammatory process, and causes the formation of pathological process in the gastrointestinal tract and the systemic inflammatory answer. That in the whole defines the presence and full-blown character of the clinical displays of the disease.

**Key words:** children, rotaviral infection, rotaviral-bacterial infection, cytokines, clinical manifestation of disease.