

© МАРТЫНОВА Г.П., КОГАН Н.В.

УДК 616.34-036-008.87:612.017.1-616.98:578.823.91-053.3

НАРУШЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ И МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Г.П. Мартынова, Н.В. Коган

Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-
Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П.Артюхов;

кафедра детских инфекционных болезней с курсом ПО, зав. – д.м.н., проф.

Г.П.Мартынова.

Резюме. *Исследована метаболическая активность микрофлоры кишечника и содержание секреторного иммуноглобулина А (sIgA) в копрофильтрате у больных ротавирусной инфекцией (РИ) в зависимости от характера течения заболевания. Установлено, что длительно сохраняющееся в течение болезни угнетение метаболических процессов микробиоценоза и недостаточность местного иммунитета определяют негладкий характер течения РИ.*

Ключевые слова: *ротавирусная инфекция, летучие жирные кислоты, местный иммунитет, микрофлора.*

Мартынова Галина Петровна – д.м.н., проф., зав. каф. детских инфекционных болезней с курсом ПО КрасГМУ; e-mail: doc-martynova@yandex.ru.

Коган Наталья Викторовна – заочный аспирант каф. детских инфекционных болезней с курсом ПО КрасГМУ; e-mail: kdib@krasgma.ru.

В последние годы, практически во всех регионах РФ происходит неуклонный рост заболеваемости ротавирусной инфекцией (РИ) (рис. 1). При этом наиболее восприимчивы к инфекции дети раннего возраста,

находящиеся на искусственном вскармливании. У детей раннего возраста инфекция часто протекает тяжело, с развитием кишечного эксикоза, в периоде реконвалесценции появляются симптомы нарушенного всасывания, формируется длительное вирусоносительство. Проведены исследования, доказывающие взаимосвязь хронической гастроэнтерологической патологии с хронической персистенцией ротавируса [8].

Одним из наиболее важных факторов, оказывающих влияние на течение кишечных инфекций является состояние микробиоценоза кишечника, вместе с тем, известна высокая частота развития дисбактериоза в острый период РИ у детей [1, 6, 9]. Дисбаланс нормальной микрофлоры кишечника может привести к нарушениям со стороны местного иммунитета, важным фактором которого является секреторный иммуноглобулин А (sIgA) [4]. Очевидно, что быстрота купирования клинических симптомов напрямую зависит от скорости элиминации возбудителя, которая определяется эффективностью механизмов иммунной защиты [2]. В свою очередь изменение содержания sIgA на разных стадиях болезни позволяет оценить состояние местного иммунитета при РИ, а также контролировать динамику лечения.

Одним из перспективных направлений изучения микроэкологии кишечника в норме и при патологии является метод газо-жидкостной хроматографии (ГЖХ), основанный на определении метаболической активности микрофлоры по уровню и спектру летучих жирных кислот (ЛЖК), которые представляют собой конечные продукты ферментации сахаролитической анаэробной микрофлоры (бифидобактерий, лактобактерий, бактероидов, фузо-, эубактерий) [5]. Различные отклонения от нормы уровня и спектров ЛЖК могут служить биохимическими маркерами структурных и функциональных нарушений кишечной микрофлоры у больных детей [3].

Целью исследования явилось изучение состояния метаболической активности кишечной микрофлоры и местного иммунитета у детей 0 – 1 года в зависимости от характера течения ротавирусной инфекции.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 60 детей в возрасте от 0 до 1 года с среднетяжелой формой РИ, госпитализированных в специализированное отделение Абаканской инфекционной больницы (Республика Хакасия). Этиологический диагноз устанавливался на основании характерных для заболевания клинико-эпидемиологических данных и обязательного обнаружения антигена ротавируса в копрофильtrate методом ИФА. Помимо традиционного комплексного лабораторного обследования у всех пациентов при поступлении в стационар и в динамике заболевания (на 7 сутки) определяли количественное содержание sIgA в копрофильtrate методом твердофазного иммуноферментного анализа на базе иммунологической лаборатории Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД. Состояние микробиоценоза кишечника оценивали по уровню и спектрам летучих жирных кислот методом ГЖХ. ГЖХ-анализ с последующей компьютерной обработкой хроматограмм проводился на базе НИФ «Ультросан» ГУ МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского, Москва. В качестве контроля обследовано 20 здоровых детей аналогичного возраста и пола.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ “STATISTICA 7,0”. Среднее значение абсолютных величин представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала ($C_{25} - C_{75}$). Сравнение двух несвязанных групп проводили с помощью критерия Манна-Уитни. Для исследования силы взаимосвязей количественных показателей вычисляли коэффициент ранговой корреляции по Спирмену.

Результаты и обсуждение

Клиническими проявлениями РИ у наблюдаемых больных являлась триада симптомов: рвота, водянистая диарея, температура, так называемый DFV-синдром (diarrhea, febrile, vomit). У всех наблюдаемых больных заболевание протекало остро, однако в 33,8% (22 чел.) случаев имело место его негладкое течение, характеризующееся нарушением процессов переваривания и

всасывания, и проявляющееся длительно сохраняющимся диарейным синдромом, стойкой анорексией, отсутствием прибавки в массе, изменениями в копрограмме, продолжающимся вирусовыделением.

Оценка биохимической активности представителей микробиоценоза в остром периоде заболевания у наблюдаемых больных свидетельствовала об угнетении метаболической активности нормальной микрофлоры, что выражалось снижением уровня, как отдельных ЛЖК, так и их суммарного количества (табл.1). Снижение уровней монокарбоновых кислот C2 – C5 позволяет предположить понижение интенсивности анаэробного метаболизма моносахаридов за счет структурных и функциональных нарушений микробиоценоза и моторно-эвакуаторных расстройств кишечника.

Вместе с тем, при обследовании в динамике заболевания (7-й день) у больных с гладким течением РИ обнаружено статистически достоверное повышение уровня ЛЖК, что отражает процесс восстановления окислительно-восстановительного потенциала внутриполостной среды, способствует повышению активности и численности облигатных микроорганизмов, приводит к нормализации баланса аэробных и анаэробных популяций микробиоценоза (табл.1).

В то же время у больных с негладким течением РИ при обследовании на 7-й день болезни показатели ЛЖК сохранялись на низком уровне, по сравнению с детьми, имеющими клинико-лабораторное выздоровление в эти сроки, что в свою очередь указывает на сохраняющийся структурный и функциональный дисбаланс микрофлоры кишечника. Как известно, уксусная кислота (C2) участвует, главным образом, в липогенезе, регуляции местного иммунитета и уровня pH, моторной и секреторной активности кишечника. У больных с негладким характером течения РИ концентрация C2 оставалась сниженной, не достигая ни у одного ребенка нижней границы нормы. Это свидетельствует об угнетении продуцентов данного метаболита (большинство анаэробных популяций, *E.coli.*), нарушении липидного обмена

и повышении утилизации ее в качестве источника энергии. Масляная кислота (C4) является энергосубстратом для эпителиоцитов толстой кишки, и ее показатели характеризуют состояние слизистой. Помимо этого, бутират является важным фактором регуляции пролиферации и дифференцировки эпителия кишечника. Уровень C4 у этой группы больных также сохранялся на достоверно более низких цифрах, как относительно контрольного диапазона, так и больных с гладким течением РИ ($P < 0,001$). Пропионовая кислота (C3) регулирует микроциркуляцию в слизистой оболочке и поддерживает в ней трофические процессы, участвует в глюконеогенезе и синтезе биогенных аминов, блокируя адгезию патогенов. Показатели концентрации C3, продуцентами которой являются *Veilonella*, *Propionobacterium*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, у большинства детей регистрировались на более низком уровне по сравнению со здоровыми ($P < 0,05$) и больными с гладким характером течения РИ ($P < 0,01$), что свидетельствует об угнетении ее основных продуцентов и дефиците соответствующих субстратов (сахаров, крахмала, пектинов).

Кроме того, необходимо отметить, что у больных с длительно сохраняющимся диарейным синдромом отмечались выраженные изменения со стороны изо-кислот (изо-масляной iC4, изо-валериановой iC5). Изо-формы ЛЖК, как конечные продукты микробной ферментации, характеризуют протеолитическую активность микрофлоры. Наблюдаемое отклонение от физиологической нормы данных метаболитов свидетельствует о сохраняющейся ферментативной недостаточности верхних отделов ЖКТ и низкой протеолитической активности анаэробов. В результате, общий уровень ЛЖК к 7-му дню болезни был достоверно ниже как относительно показателей контрольной группы ($P < 0,01$), так и больных с гладким течением болезни ($P < 0,001$).

Адекватно изменениям метаболической активности микрофлоры у всех больных РИ уже в начальном периоде заболевания выявлялось значительное снижение содержания sIgA в копрофильtrate (табл.2). Однако, несмотря на

исходно низкие показатели sIgA, у больных с гладким течением РИ на фоне лечения происходило повышение содержания sIgA в кале до уровня здоровых детей. Это, вероятно, обеспечивало благоприятный исход заболевания и полную санацию от возбудителя. У больных с негладким характером течения заболевания сохранялся низкий уровень sIgA в фильтрате фекалий как относительно контрольного диапазона, так и параметров концентрации sIgA у больных с гладким течением РИ ($p < 0,001$).

Следует отметить наличие тесных корреляционных связей между показателями ЛЖК и sIgA. В острый период РИ у больных обнаружены взаимосвязи концентрации sIgA в копрофильтрате с общим уровнем ЛЖК ($r = 0,95$ $p < 0,001$), показателями концентрации уксусной С2 ($r = 0,94$ $p < 0,001$), пропионовой С3 ($r = 0,51$ $p < 0,001$) и масляной С4 ($r = 0,33$ $p < 0,01$) кислот.

При сравнительном анализе показателей до и после лечения выявлена положительная взаимосвязь sIgA в кале в динамике заболевания с исходным уровнем С2 ($r = 0,29$ $p < 0,05$). Данная взаимосвязь объясняется тем, что основными продуцентами уксусной кислоты являются анаэробы индигенной микрофлоры – бифидо- и лактобактерии, а из аэробов - нормальная кишечная палочка. Снижение концентрации С2 свидетельствует о недостатке, либо изменении свойств именно этой группы микроорганизмов. Принимая во внимание стимулирующее действие данных микроорганизмов на продукцию sIgA [4, 7], снижение в первую очередь именно С2 влечет за собой недостаточность местного звена иммунитета.

Таким образом, полученные нами данные позволили установить, что длительно сохраняющееся в течение болезни угнетение метаболических процессов, свидетельствующее о микробиологическом дисбалансе с дефицитом анаэробов и снижением их ферментативной активности, а также недостаточность выработки sIgA, определяют негладкий характер течения ротавирусной инфекции у детей. Изменения метаболической активности кишечной микрофлоры и состояние местного иммунитета взаимосвязаны и взаимообусловлены, имеют достоверные отличия при различных вариантах

ротавирусной инфекции, что может найти применение в прогнозировании характера течения заболевания и дифференцированном подходе к назначению этиопатогенетической терапии.

DISTURBANCES IN METABOLIC ACTIVITY OF INTESTINAL FLORA AND LOCAL IMMUNITY IN COMPLICATED ROTAVIRUS INFECTION IN YOUNG CHILDREN

G.P.Martynova, N.V.Kogan

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky

Abstract. We studied the metabolic activity of intestine flora and concentration of secretory immunoglobulin A (sIgA) in coprofiltrate of patients with rotavirus infection with different disease courses. Long inhibition of metabolic processes of microbiocenosis and insufficiency of local immunity during the disease determine the course of rotavirus infection.

Key words: rotavirus infection, volatile lipid acids, local immunity, microflora.

Литература

1. Бабик Р.К., Корнеева Е.В. Факторы, влияющие на продолжительность ротавирусной диареи у детей // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики: тез докл. VI-й конгр. детских инфекционистов России. – М., 2007. – С. 23.
2. Горелов А.В., Усенко Д.В. Ротавирусная инфекция у детей // Вop. современной педиатрии. – 2008. – Т. 7, № 6. – С. 72-78.
3. Кондракова О. А., Затевалов А. М., Мазанкова Л. Н. Определение метаболической активности анаэробной микрофлоры по содержанию летучих жирных кислот в кале и слюне для характеристики дисбиотических

состояний кишечника и ротовой полости у детей (метод газо-жидкостной хроматографии): пособие для врачей. – М., 2005. – 55 с.

4. Корниенко Е. А. Актуальные вопросы коррекции кишечной микрофлоры у детей: метод. пособие. – М., 2006. – 48 с.

5. Мазанкова Л.Н., Бегиашвили Л.В., Ильина Н.О. и др. Диетическая коррекция метаболических нарушений микрофлоры кишечника при вирусных диареях у детей раннего возраста // Детские инфекции. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 26-32.

6. Мазанкова Л.Н., Ильина Н.О., Кондракова О.А., Затевалов А.М. Оценка состояния кишечной микрофлоры при острых кишечных инфекциях у детей младшего возраста // Детские инфекции. – 2005. – Т. 4, №3. – С.11-15.

7. Мазанкова Л.А., Новокшенов А.А., Майкова И.Д. Микробиоценоз кишечника и иммунитет // Детские инфекции. – 2007. – Т. 6, № 1. – С.9-12.

8. Михайлова Е.В., Шульдяков А.А., Кошкин А.П. и др. Ротавирусная инфекция у детей: учеб. пособие. – Саратов, 2006. – 79 с.

9. Тихомирова О.В., Сергеева Н.В., Аксенов О.А. Ротавирусная инфекция у детей: особенности клинического течения, диагностические подходы и тактика терапии // Пособие для врачей. – СПб., 2005. – 36с.

10. Hsu V.P. Use of Active Surveillance to Validate International Classification of Diseases Code Estimates of Rotavirus Hospitalizations in Children// Pediatrics. – 2005. – Vol. 115, № 1. – P. 78-82.