

Особенности цитокинового баланса при инфекционных геморрагических колитах у детей

¹ О. И. Климова, ^{1,2} Н. В. Гончар, ^{1,2} Ю. В. Лобзин, ¹ Л. А. Алексеева, ¹ Н. Е. Монахова

¹ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования — изучение особенностей баланса цитокинов и их влияния на клинико-лабораторные показатели при инфекционных геморрагических колитах у детей.

В отделении кишечных инфекций в 2018 г. наблюдали 28 детей с инфекционными геморрагическими колитами. Диагноз устанавливали с учетом клинических рекомендаций; тяжесть заболевания определяли по индексу Кларка; этиологию верифицировали по данным бактериологического и молекулярных исследований кала, серологических методов. В острый период заболевания исследовали концентрацию сывороточных цитокинов — ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 методом ИФА. При оценке полученных данных использовали метод Манна-Уитни, дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса, метод корреляции Пирсона.

В возрастной структуре больных доминировали дети раннего возраста (53,6%). Легкая форма заболевания диагностирована у 32,1% пациентов, среднетяжелая — у 67,9%. Отмечен высокий уровень ИЛ-4 на фоне относительно низкого уровня ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-10. Достоверно более высокая концентрация ФНО- α и ИЛ-6 обнаружена у детей со среднетяжелой формой. Максимальные значения ИЛ-6 наблюдались у детей раннего возраста, ИЛ-10 — у детей грудного возраста. При среднетяжелой форме заболевания отмечены отрицательные корреляции ИЛ-4 с количеством лейкоцитов ($r = -0,46$; $p = 0,05$) и тромбоцитов ($r = -0,48$; $p < 0,05$) в гемограмме. У пациентов раннего возраста выявлены корреляции ФНО- α с относительным количеством палочкоядерных нейтрофилов ($r = 0,62$; $p < 0,01$). Отмечена корреляция ИЛ-4 с относительным количеством сегментоядерных нейтрофилов ($r = 0,49$; $p < 0,05$). Выявлена связь ФНО- α с тяжестью заболевания ($r = 0,42$; $p < 0,05$). Получены данные, позволяющие предположить подавляющее влияние ФНО- α и ИЛ-10 на синтез мочевины и возможную связь ИЛ-6 с реактивными изменениями в печени.

Исследования цитокинового баланса при инфекционных геморрагических колитах у детей свидетельствовали о выраженности системной воспалительной реакции с активацией Th-2 иммунного ответа. Установлена корреляция ФНО- α с тяжестью заболевания, что может иметь диагностическое и прогностическое значение.

Ключевые слова: инфекционные геморрагические колиты, дети, цитокиновый баланс, тяжесть заболевания

Features of the cytokine balance in infectious hemorrhagic colitis in children

¹ O. I. Klimova, ^{1,2} N. V. Gonchar, ^{1,2} Yu. V. Lobzin, ¹ L. A. Alekseeva, ¹ N. E. Monakhova

¹ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

The aim of the study was to study the features of cytokine balance and their effect on clinical and laboratory parameters in infectious hemorrhagic colitis in children. Materials and methods. In the Department of intestinal infections in 2018 observed 28 children with infectious haemorrhagic colitis. The diagnosis was established taking into account clinical recommendations; the severity of the disease was determined by the Clark index; the etiology was verified according to bacteriological and molecular studies of feces, serological methods. In the acute period of the disease, the concentration of cytokines in the blood serum — TNF- α , IL-4, IL-6, IL-10 was studied by enzyme immunoassay. Mann-Whitney method, Kruskal-Wallis dispersion analysis, Pearson correlation method we used to estimate the obtained data.

Results. The age structure of patients was dominated by young children (53.6%). Mild form of the disease was diagnosed in 32.1% of patients, moderate — in 67.9%. A high level of IL-4 was observed against a relatively low level of TNF- α , IL-6 and IL-10. Significantly higher concentrations of TNF- α and IL-6 were found in children with moderate form of the disease. The maximum values of IL-6 were observed in young children, IL-10 — in infants. In the moderate form of the disease, negative correlations of IL-4 with the number of leukocytes ($r = -0.46$; $p = 0.05$) and platelets ($r = -0.48$; $p < 0.05$) in the hemogram noted. Early age patients were found to have correlations of TNF- α with the relative number of rod neutrophils ($r = 0.62$; $p < 0.01$). There was a significant correlation of IL-4 with the relative number of segmental neutrophils ($r = 0.49$; $p < 0.05$). The relationship of TNF- α with the severity of the disease ($r = 0.42$; $p < 0.05$) revealed. The data on the possible suppressive effect of TNF- α and IL-10 on the synthesis of urea and the relationship of IL-6 with reactive changes in the liver obtained.

Conclusion. Studies of cytokine balance in infectious hemorrhagic colitis in children showed the severity of systemic inflammatory response with the activation of Th-2 immune response. The correlation of TNF- α with the severity of the disease was established, which may have diagnostic and prognostic value.

Keywords: infectious hemorrhagic colitis, children, cytokine balance, disease severity

Для цитирования: О.И. Климова, Н.В. Гончар, Ю.В. Лобзин, Л.А. Алексеева, Н.Е. Монахова. Особенности цитокинового баланса при инфекционных геморрагических колитах у детей. Детские инфекции. 2019; 18(3):11-16 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-3-11-16>

For citation: O.I. Klimova, N.V. Gonchar, Yu.V. Lobzin, L.A. Alekseeva, N.E. Monakhova. Features of the cytokine balance in infectious hemorrhagic colitis in children. *Detskie Infektsii=Children's infections*. 2019; 18(3):11-16 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-3-11-16>

Контактная информация: Гончар Наталья Васильевна (Natalya Gonchar), д.м.н., старший научный сотрудник отдела кишечных инфекций ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург; профессор кафедры педиатрии и неонатологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург; MD, senior researcher of Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia; Professor of Pediatrics and neonatology Department of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia; nvgonchar@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5938-2934>

Проблема острых кишечных инфекций (ОКИ) с геморрагическими примесями в стуле (инфекционные геморрагические колиты) у детей сохраняет научный и

практический интерес [1]. Это объясняется высокой частотой спорадической заболеваемости и эпидемических вспышек геморрагических колитов во многих странах

мира [2], сложностью этиологической расшифровки [3], антибиотикорезистентностью возбудителей [4], трудностью лечения и высоким риском развития тяжелых осложнений [5].

Цитокины служат информативными маркерами воспаления, отражающими остроту, характер и исходы инфекционного процесса различной этиологии [6–8].

Как показали исследования Железниковой Г.Ф. и соавт., особенности системного цитокинового ответа во многом определяют тяжесть клинических проявлений и последствий ОКИ вирусной и бактериальной этиологии у детей. Так, при среднетяжелой форме калицивирусной инфекции у детей наблюдали увеличение сывороточного уровня провоспалительного интерлейкина ИЛ-1 β , интерферонов ИФН- α и ИФН- γ , а также противовоспалительного интерлейкина ИЛ-10. В этом исследовании было показано, что негладкое течение болезни связано с недостаточной системной продукцией ИФН- α , ИФН- γ , ИЛ-10, фактора некроза опухолей- α (ФНО- α) и ИЛ-4 [9]. При неблагоприятном течении ротавирусной кишечной инфекции у детей отмечали снижение сывороточных интерлейкинов ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-4, ФНО- α и ИФН- α . Активация провоспалительных цитокинов способствовала формированию адаптивного иммунитета и улучшению исходов [10]. У больных бактериальной дизентерией отмечали высокие концентрации цитокинов провоспалительного (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α) и противовоспалительного (ИЛ-4, ИЛ-10) действия; в наименьшей степени повышались ИЛ-1 и ФНО- α , а в наибольшей — ИЛ-6 и ИЛ-4 [11]. При сальмонеллезе, вызванном *S. typhimurium* у детей раннего возраста наблюдали повышение сывороточных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10; высокий уровень ИЛ-6 сопровождал осложненные формы заболевания [12].

Цитокины как медиаторы воспаления и иммунитета могут иметь клиническое и прогностическое значение при инфекционных инвазивных диареях у детей, однако эти вопросы остаются недостаточно изученными.

Нами было предпринято исследование, **целью** которого стало изучение особенностей баланса сывороточных цитокинов и их влияния на клинко-лабораторные показатели при инфекционных геморрагических колитах у детей.

Материалы и методы исследования

В период стационарного лечения в отделении кишечных инфекций ДНКЦИБ ФМБА России в период 2018 г. наблюдали 28 детей с инфекционными геморрагическими колитами в возрасте от 3 месяцев до 15 лет жизни, средний возраст которых ($M \pm \sigma$) составил $39,9 \pm 46,8$ месяцев ($Me = 17$ месяцев; $Q_1-Q_3 = 3 - 43,8$ месяцев); мальчиков было 13 (46,4%), девочек — 15 (53,6%).

Диагноз ОКИ устанавливали с учетом клинических рекомендаций на основании сведений о неблагоприятном эпидемиологическом анамнезе и при наличии кли-

нических признаков общинфекционного, диспептического и дегидратационного синдромов. У всех пациентов фиксировали синдром геморрагического колита, выявляемый визуально при осмотре стула и/или по характерным изменениям в копрограммах (лейкоциты, эритроциты, большое количество слизи). Тяжесть ОКИ определяли по индексу Кларка [13], тяжесть обезвоживания — по клинической шкале ВОЗ (Clinical Dehydration Scale — CDS) [14]. Пациентов включали в исследование случайным образом, по мере поступления их на стационарное лечение.

Этиологию ОКИ верифицировали по данным бактериологического и ПЦР исследований кала с реагентами «АмплиСенс® ОКИ скрин-FL», серологических методов.

Всем пациентам проводили стандартные лабораторные и инструментальные исследования: клинический анализ крови, общий анализ мочи, копрологическое исследование, биохимическое исследование крови с определением уровня мочевины, креатинина, трансаминаз, амилазы, глюкозы, основных электролитов; ЭКГ; УЗИ органов брюшной полости. Дополнительные исследования и консультации врачами-специалистами выполняли по медицинским показаниям.

Выявляли сопутствующие интеркуррентные заболевания как неспецифические осложнения ОКИ.

В острый период заболевания исследовали концентрацию цитокинов в сыворотке крови — ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) на анализаторе Infinite F-50 (фирма ТЕКАН, Австрия).

На проведение исследования было получено разрешение локального этического комитета.

Статистический анализ результатов проводили с помощью программного обеспечения Anaconda 5.3. Количественные переменные, распределение которых не отличалось от нормального, описаны средними значениями (M) и средними квадратичными отклонениями (σ), а также медианой (Me) и квартилями распределения (Q_1-Q_3). Для оценки различия изучаемых данных использовали непараметрический метод Манна-Уитни в непарных выборках и непараметрический дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса. Для измерения степени связи между количественными переменными вычисляли коэффициенты корреляции Пирсона. Различия и корреляции считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В возрастной структуре больных доминировали дети раннего возраста (от 1 до 3 лет) ($n = 15$; 53,6%), им уступали дети грудного (от 1 мес. до 1 года; $n = 6$; 21,4%), дошкольного (от 3 до 7 лет; $n = 2$; 7,1%) и школьного (старше 7 лет; $n = 5$; 17,8%) возраста. С учетом возрастных различий ответа системы цитокинов

[15] пациентов дошкольного и школьного возраста объединили в одну группу ($n = 7$; 25%).

Легкая форма тяжести ОКИ диагностирована у 9 (32,1%) пациентов, среднетяжелая — у 19 (67,9%); больных с тяжелой формой не было. Частота гастроэнтероколитической формы составила 14,3%, энтероколитической — 85,7%, они значимо не отличались в зависимости от тяжести заболевания ($p = 0,07$), этиологии ($p = 0,36$), наличия осложнений ($p = 0,11$) и возраста ($p = 0,5$) пациентов.

Этиология ОКИ расшифрована у 23 (82,1%) детей, у остальных 5 (17,8%) диагностирована ОКИ неуточненной этиологии. Среди уточненных ОКИ преобладали бактериальные моноинфекции ($n = 18$; 78,3%), лидировали кампилобактериоз ($n = 10$; 43,5%) и сальмонеллез ($n = 5$; 21,7%). Сочетанные бактериальные ОКИ выявлены у 4 (17,4%) больных, вирусно-бактериальные — у 1 (4,3%).

Неосложненное течение заболевания отмечали у 21 пациента (75%), осложненное — у 7 (25%), при этом острая респираторная инфекция (ОРИ) диагностирована у 5 детей, мочевиная инфекция (МИ) — у 2.

Анализ клинико-лабораторных особенностей геморрагических колитов у детей с легкой ($6,6 \pm 1,6$ баллов) и среднетяжелой ($11,4 \pm 1,4$ баллов; $p < 0,05$) формой заболевания (с учетом индекса Кларка) выявил достоверные различия выраженности лихорадки ($p < 0,01$) и ее длительности ($p < 0,01$), максимального количества дефекаций в сутки ($p = 0,009$), среднего уровня содержания палочкоядерных нейтрофилов в гемограмме ($6,8 \pm 5,9\%$; $14,9 \pm 13,4\%$; $p = 0,03$) в пользу детей со среднетяжелой формой, при том, что уровень содержания тромбоцитов в гемограмме, напротив, при легкой форме был достоверно выше ($418 \times 10^9/\text{л} \pm 112 \times 10^9/\text{л}$; $309 \times 10^9/\text{л} \pm 93 \times 10^9/\text{л}$; $p = 0,01$). Полученные данные отражали особенности проявлений системного и местного воспаления у детей с легкой и тяжелой формой заболевания. Более высокое содержание тромбоцитов при легкой форме заболевания, возможно, отражало более высокую их активность в распознавании бактерий и инициацию врожденного иммунного ответа [16].

У детей разных возрастных групп тяжесть заболевания по индексу Кларка значимо не отличалась. Однако у детей раннего возраста выраженность лихорадки была наиболее высокой ($p = 0,02$) так же, как и средний уровень содержания палочкоядерных нейтрофилов в гемограмме ($4,0 \pm 5,0\%$ у детей до 1 года; $14,1 \pm 9,3\%$ у детей от 1 до 3 лет; $15,6 \pm 18,4\%$ у детей старше 3 лет; $p = 0,04$ по критерию Краскела-Уоллиса). У детей грудного возраста средний уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) в крови был наиболее высокий: $36,3 \pm 15,0$ ммоль/л у детей до 1 года; $15,7 \pm 6,9$ ммоль/л у детей от 1 до 3 лет; $20,7 \pm 17,5$ ммоль/л у детей старше 3 лет; $p = 0,008$ (по критерию Краскела-Уоллиса),

что могло свидетельствовать о возможном риске реактивного поражения печени.

Сравнение тяжести заболевания при уточненной и неуточненной этиологии, а также с осложненным и неосложненным течением значимых различий не выявило. В то же время длительность диарейного синдрома при уточненной этиологии заболевания была достоверно больше, чем при неуточненной ($p = 0,03$). Осложненное течение заболевания сопровождалось менее высоким уровнем лихорадки ($p = 0,03$), менее выраженной тяжестью обезвоживания по CDS ($1,4 \pm 1,8$ баллов; $3,1 \pm 1,5$ баллов; $p = 0,02$) и менее высоким средним уровнем содержания креатинина в сыворотке крови ($30,8 \pm 6,1$ мкмоль/л; $46,8 \pm 18,0$ мкмоль/л; $p = 0,03$), чем неосложненное течение. Эти данные косвенно свидетельствовали о более глубоком местном воспалении при инфекционных геморрагических колитах уточненной этиологии, а также о возможном конкурирующем влиянии возбудителей на тяжесть заболевания при развитии неспецифических осложнений (ОРИ или МИ).

Изучение особенностей ответа системы цитокинов в зависимости от тяжести инфекционных геморрагических колитов выявило достоверно более высокую концентрацию ФНО- α и ИЛ-6 в сыворотке крови у детей со среднетяжелой формой заболевания (табл. 1).

Полученные данные показывали зависимость содержания в сыворотке крови ФНО- α , отвечающего за клеточный иммунитет (Th-1 типа), и ИЛ-6, участвующего в гуморальном иммунитете (Th-2 типа) [16], от тяжести заболевания, что согласуется с данными других авторов, изучавших уровень цитокинов при острой бактериальной дизентерии у взрослых пациентов и использовавших идентичные наборы реагентов для ИФА [11]. Обращали внимание относительно низкие значения ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-10 и, напротив, высокие значения противовоспалительного цитокина ИЛ-4 (Th-2 типа) у наблюдаемых детей.

При анализе возрастных особенностей цитокинового ответа у детей с инфекционными геморрагическими колитами выявлено, что концентрации ИЛ-6 и ИЛ-10 достоверно отличались у больных разных возрастных групп (табл. 2).

Причем, минимальные значения концентрации ИЛ-6 отмечались у детей грудного возраста, а ИЛ-10 — у детей старше 3 лет. Следует отметить, что в работах по определению нормального уровня цитокинов в крови у здоровых детей и взрослых было показано увеличение значений их содержания с возрастом и зависимость от экологии регионов проживания [17]. Максимальные значения концентрации ИЛ-6 наблюдались у детей раннего возраста, а ИЛ-10 — у детей грудного возраста. Отмечено снижение ИЛ-10 с увеличением возраста пациентов, что может отражать особенности цитокинового статуса. Продукция цитокинов ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-10 у наблюдаемых больных разного возраста отличалась от

Таблица 1. Концентрации цитокинов в сыворотке крови у детей с инфекционными геморрагическими колитами различной степени тяжести**Table 1.** Concentration of cytokines in blood serum at children with infectious hemorrhagic colitis of varying

Цитокины Cytokines	Концентрации цитокинов в сыворотке крови, (Ме; Q ₁ –Q ₃ ; пг/мл) Concentration of cytokines in blood serum, (Me; Q ₁ –Q ₃ ; pg/ml)		Уровень значимости, p (U-критерий Манн-Уитни) Significance value, p (U-criterion Mann-Whitney)
	Легкая форма заболевания Mild form of the disease, (n = 9)	Среднетяжелая форма заболевания Moderate form of the disease, (n = 19)	
ФНО-α (TNF-α)	1,1 (0,9 – 1,8)	1,8 (1,6 – 2,7)	0,01
ИЛ-4 (IL-4)	20,3 (14,3 – 27,8)	17,9 (9,9 – 25,4)	0,23
ИЛ-6 (IL-6)	0,4 (0 – 0,8)	1,4 (0,8 – 3,1)	0,02
ИЛ-10 (IL-10)	1,1 (0 – 1,8)	1,2 (0,1 – 2,15)	0,45

Таблица 2. Концентрации цитокинов в сыворотке крови у детей с инфекционными геморрагическими колитами разных возрастных групп**Table 2.** Concentration of cytokines in blood serum at children with infectious hemorrhagic colitis of different age groups

Цитокины Cytokines	Концентрации цитокинов в сыворотке крови, (Ме; Q ₁ –Q ₃ ; пг/мл) Concentration of cytokines in blood serum, (Me; Q ₁ –Q ₃ ; pg/ml)			Уровень значимости, p (H-критерий Краскела-Уоллиса) Significance value, p (Kruskal-Wallis H-criterion)
	Дети в возрасте от 1 мес. до 1 года Children aged from 1 month to 1 year, (n = 6)	Дети в возрасте от 1 до 3 лет Children aged from 1 to 3 years (n = 15)	Дети в возрасте от 3 до 15 лет Children aged from 3 to 15 years, (n = 7)	
ФНО-α (TNF-α)	1,5 (1,33 – 2,13)	2,0 (1,6 – 2,7)	1,6 (0,95 – 1,75)	0,12
ИЛ-4 (IL-4)	22,8 (20,5 – 25,8)	16,1 (9,0 – 26,15)	18,2 (15,9 – 26,5)	0,45
ИЛ-6 (IL-6)	0 (0 – 0,15)	1,6 (0,95 – 4,05)	0,8 (0,4 – 2,25)	0,006
ИЛ-10 (IL-10)	1,8 (1,5 – 3,45)	1,3 (0,25 – 2,75)	0 (0 – 0,55)	0,01

установленной ранее при калицивирусной инфекции, что, очевидно, связано с этиологией инфекционного процесса [9].

Анализ влияния этиологических факторов на уровень цитокинов в крови у детей с кампилобактериозом (n = 10) и сальмонеллезом (n = 5) достоверных различий не выявил, хотя тяжесть заболевания по индексу Кларка при сальмонеллезе (11,4 ± 1,5 баллов) была выше, чем при кампилобактериозе (9,9 ± 1,4 баллов; p = 0,03).

Анализ корреляционной зависимости содержания цитокинов в сыворотке крови с клинико-лабораторными показателями у пациентов в зависимости от тяжести заболевания показал следующее. При легкой форме заболевания (n = 9) отмечены отрицательные корреляции ФНО-α (r = -0,76; p < 0,05) и ИЛ-10 (r = -0,67; p =

= 0,05) с уровнем мочевины. Эти данные могли свидетельствовать об угнетающем действии ФНО-α и ИЛ-10 на синтез мочевины, происходящей в печени. При среднетяжелой форме заболевания (n = 19) отмечены отрицательные корреляции ИЛ-4 с количеством лейкоцитов (r = -0,46; p = 0,05) и тромбоцитов (r = -0,48; p < 0,05) в гемограмме, что подтверждало противовоспалительный эффект ИЛ-4. ИЛ-6 отрицательно коррелировал с тяжестью обезвоживания (r = -0,56; p < 0,05), оцениваемой по шкале CDS ВОЗ (рис.1). Данную зависимость предположительно можно объяснить снижением концентрации ИЛ-6 в крови, возникающим вскоре после проведения регидратационной терапии, поскольку забор крови для исследования цитокинов выполняли в 1–3 сутки госпитализации.

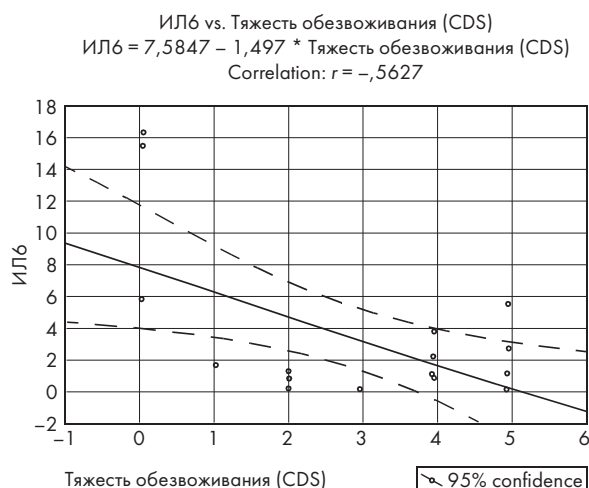


Рисунок 1. Корреляционная зависимость содержания цитокина ИЛ-6 (пг/мл) в сыворотке крови от тяжести обезвоживания по шкале CDS ВОЗ (баллов) при инфекционных геморрагических колитах у детей

Figure 1. Correlation dependence of the content of IL-6 cytokine (pg/ml) in blood serum on the severity of dehydration on the WHO CDS scale (points) in infectious hemorrhagic colitis in children

У пациентов раннего возраста ($n = 15$) выявлены корреляции ФНО- α с количеством палочкоядерных нейтрофилов (в %) в гемограмме ($r = 0,62$; $p < 0,01$). При неосложненном течении ОКИ ($n = 21$) ФНО- α коррелировал с уровнем СОЭ ($r = 0,43$; $p < 0,05$). Эти данные подтверждали связь ФНО- α с системным воспалительным ответом [18].

Установлена достоверная корреляция уровня содержания ФНО- α в крови с тяжестью ОКИ по индексу Кларка ($r = 0,42$; $p < 0,05$) (рис. 2), что может иметь диагностическое и прогностическое значение.

Отмечена достоверная корреляция ИЛ-4 с количеством сегментоядерных нейтрофилов (в %) в гемограмме ($r = 0,49$; $p < 0,05$), что уточняет механизм противовоспалительного эффекта данного цитокина. ИЛ-6, способный действовать как провоспалительный и противовоспалительный цитокин, вырабатываемый клетками печени и являющийся главным стимулятором синтеза печенью белков острой фазы воспаления, коррелировал с уровнем АЛТ ($r = 0,60$; $p < 0,05$) у детей раннего возраста. В то же время у больных с ОКИ уточненной этиологии ($n = 21$) ИЛ-6 достоверно коррелировал с количеством палочкоядерных нейтрофилов (в %) в гемограмме ($r = 0,41$; $p = 0,05$), что отражало стимуляцию лейкоцитопозеза в ответ на бактериальные инфекции.

Заключение

Инфекционные геморрагические колиты отличаются от прочих клинических форм ОКИ выраженностью местного и системного воспалительного процесса. Проведенные исследования выявили высокий уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-4 на фо-

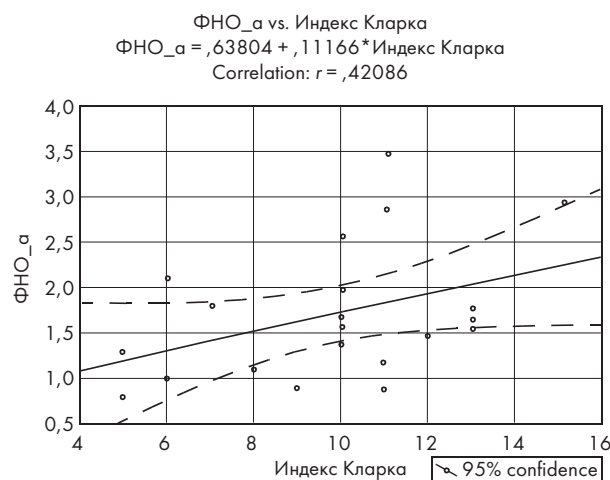


Рисунок 2. Корреляционная зависимость содержания цитокина ФНО- α (пг/мл) в сыворотке крови от тяжести заболевания по индексу Кларка (баллов) при неосложненном течении инфекционных геморрагических колитов у детей

Figure 2. Correlation dependence of the content of cytokine TNF- α (pg/ml) in blood serum on the severity of the disease according to the Clark index (points) in uncomplicated course of infectious hemorrhagic colitis in children

не относительно низкого уровня провоспалительных ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-10 у больных в острой фазе заболевания. При этом, максимальные значения ИЛ-6 отмечались у детей раннего возраста, а ИЛ-10 — у детей грудного возраста. Выявлена связь ФНО- α с тяжестью ОКИ ($r = 0,42$; $p < 0,05$), что может иметь диагностическое и прогностическое значение. Получены данные, позволяющие предположить подавляющее влияние ФНО- α и ИЛ-10 на синтез мочевины (происходящем исключительно в печени) и возможную связь ИЛ-6 с реактивными изменениями в печени.

Таким образом, исследования цитокинового баланса при инфекционных геморрагических колитах у детей свидетельствовали о выраженности системной воспалительной реакции, ее связи с активацией Th-2 иммунного ответа и с возможным негативным воздействием на морфофункциональное состояние печени.

Литература/References:

1. Гончар Н.В., Ермоленко К.Д., Климова О.И., Ермоленко Е.И., Гостев В.В., Лобзин Ю.В. Бактериальные кишечные инфекции с синдромом гемоколита у детей: этиология, лабораторная диагностика. Медицина экстремальных ситуаций. 2019; 1: 90—104.
Gonchar N.V., Ermolenko K.D., Klimova O.I., Ermolenko E.I., Gostev V.V., Lobzin Yu.V. Bacterial intestinal infections with hemocolitis syndrome in children: etiology, laboratory diagnosis. *Medicina Ekstremal'nyh Situacij = Medicine of Extreme Situations*. 2019; 1: 90—104. (in Russ.)
2. Yang S.C., Lin C.H., Aljuffali J.A., Fang J.Y. Current pathogenic *Escherichia coli* foodborne outbreak cases and therapy development. *Arch. Microbiol.* 2017; 199(6): 811—825.
DOI:10.1007/s00203-017-1393-y
3. Карцев Н.Н., Светоч Э.А. Эпидемиология, свойства и лабораторная диагностика шига-токсин-продуцирующих *Escherichia coli*. Бактериология. 2018; 3(1): 7—12.

- Kartsev N.N., Svetoch E.A. Epidemiology, properties and laboratory diagnosis of shiga-toxin-producing *Escherichia coli*. *Bakteriologiya = Bacteriology*. 2018; 3(1): 7–12. (in Russ.)
4. Бехтерева М.К., Лобзин Ю.В., Иоффе М.Я., Раздьяконова И.В., Лазарева И.В., Ермоленко К.Д. Существует ли проблема этиотропной терапии инвазивных диарей (клинический случай). *Журнал инфектологии*. 2019; 11(1):104–112. Bekhtereva M.K., Lobzin YU.V., Ioffe M.YA., Razd'yakonova I.V., Lazareva I.V., Ermolenko K.D. Is there a problem with etiotropic treatment of invasive diarrhea (clinical case). *Zhurnal Infektologii = Journal of Infectology*. 2019; 11(1):104–112. (in Russ.) DOI:10.22625/2072-6732-2019-11-1-104-112
5. Soon J.M., Seaman P., Baines R.N. *Escherichia coli* O104:H4 outbreak from sprouted seeds. *Int. J. Hyg. Environ. Health*. 2013; 216(3): 346–354.
6. Нагоева М.Х. Оценка состояния провоспалительных и противовоспалительных циткинов у больных бактериальной ангиной. *Вестник новых медицинских технологий*. 2009; XIV(1): 85–88. Nagoeva M.H. Assessment of a condition of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines at patients with bacterial quinsy. *Vestnik novykh Medicinskih Tekhnologij*. 2009; XIV(1): 85–88. (in Russ.)
7. Biesiada G., Czepiel J., Ptak-Belowska A., Targosz A., Krzyisek-Maczka G., Strzalka M., Konturek S.J., Brzozowski T., Mach T. Expression and release of leptin and proinflammatory cytokines in patients with ulcerative colitis and infectious diarrhea. *J. Physiol. Pharmacol.* 2012; 63(5): 471–481.
8. Попова О.П., Федорова И.М., Котелева А.С.И., Скирда Т.А., Бляхер М.С., Бунин С.В. Клинико-иммунологические особенности сочетанного течения коклюша и хламидийной инфекции у детей. *Детские инфекции*. 2018; 17(3):16–21. Popova O.P., Fedorova I.M., Koteleva A.S.I., Skirda T.A., Blyaher M.S., Bunin S.V. Clinical and immunological features of the combined course of pertussis and chlamydial infection in children. *Detskije Infektsii = Children's Infections*. 2018; 17(3):16–21. (in Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-3-16-21>
9. Железникова Г.Ф., Раздьяконова И.В., Тихомирова О.В., Бехтерева М.К., Монахова Н.Е. Калицивирусная инфекция и цитокиновый статус у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2009; 54(6): 82–87. Zheleznikova G.F., Razd'yakonova I.V., Tihomirova O.V., Bekhtereva M.K., Monakhova N.E. Calicivirus infection and cytokine status in children. *Rossiiskij Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2009; 54(6): 82–87. (in Russ.)
10. Бабик Р.К., Сагалова О.И. Оптимизация диагностики вирусных и бактериальных кишечных инфекций у детей и взрослых. *Инфекционные болезни*. 2015; 13(2): 46–54. Babik R.K., Sagalova O.I. Optimizing the diagnosis of viral and bacterial intestinal infections in children and adults. *Infekcionnye Bolezni = Infectious Diseases*. 2015; 13(2): 46–54. (in Russ.)
11. Тагирова З.Г., Ахмедов Д.Р., Омарова С.М., Абусуева А.С. Уровень и динамика цитокинов у больных острой бактериальной дизентерией. *Вестник ДГМА*. 2016; 2(19): 21–25. Tagirova Z.G., Ahmedov D.R., Omarova S.M., Abusueva A.S. Level and dynamics of cytokines at patients with sharp bacterial dysentery. *Vestnik Dagestanskoy gosudarstvennoy medicinskoj akademii = Bulletin of the Dagestan State Medical Academy*. 2016; 2(19): 21–25. (in Russ.)
12. Касымов И.А., Шарапова Г.М. Клинико-иммунологические аспекты сальмонеллеза *typhimurium* у детей. *Инфекционные болезни*. 2011; 9(1): 42–46. Kasymov I.A., Sharapova G.M. Clinical and immunological aspects of salmonellosis *typhimurium* in children. *Infekcionnye Bolezni = Infectious Diseases*. 2011; 9(1):42–46. (in Russ.)
13. Sowmyanarayanan T.V., Ramani S., Sarkar R., Arumugam R., Warier J.P., Moses P.D., Simon A., Agarwal I., Bose A., Arora R., Kang G. Severity of rotavirus gastroenteritis in Indian children requiring hospitalization. *Vaccine*. 2012; 30(1):A167-172. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.07.145.
14. Guarino A., Ashkenazi Sh., Gendrel D., Lo Vecchio A., Szajevska H. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. *JPGN*. 2014; 59(1): 132–152.
15. Железникова Г.Ф., Бехтерева М.К., Волохова О.А., Монахова Н.Е. Клиническое значение сывороточных уровней цитокинов и общего иммуноглобулина Е при сальмонеллезе у детей разного возраста. *Инфекция и иммунитет*. 2013; 3(3): 279–284. Zheleznikova G.F., Bekhtereva M.K., Volohova O.A., Monakhova N.E. Clinical significance of serum cytokine levels and total immunoglobulin E in salmonellosis in children of different ages. *Infekciya i Immunitet = Infection and Immunity*. 2013; 3(3):279–284. (in Russ.)
16. Серебряная Н.Б., Якуцени П.П., Клишко Н.Н. Роль тромбоцитов в патогенезе бактериальных инфекций. *Журнал инфектологии*. 2017; 9(4): 5–13. Serebryanaya N.B., Yakuceni P.P., Klimko N.N. The role of platelets in the pathogenesis of bacterial infections. *Zhurnal Infektologii = Journal of Infectology*. 2017; 9(4): 5–13. (in Russ.) DOI:10.22625/2072-6732-2017-9-4-5-13
17. Головкин А.С., Шабалдин А.В., Лисаченко Г.В. Возрастные особенности продукции цитокинов в крови у детей г. Кемерово. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2007; 4(31):16–18. Golovkin A.S., SHabaldin A.V., Lisachenko G.V. Age features of cytokine production in the blood of children in Kemerovo. *Mat' i Ditya v Kuzbasse = Mother and Child in Kuzbass*. 2007; 4(31):16–18. (in Russ.)
18. Жаркова Т.С., Кузнецов С.В., Губарь С.О. Значение медиаторов воспаления в формировании вариантов течения кишечной инфекции у детей. *Здравоохранение Таджикистана*. 2017; 1(332): 15–20. Zharkova T.S., Kuznecov S.V., Gubar' S.O. The value of inflammatory mediators in the formation of variants of intestinal infection in children. *Zdravoohranenie Tadjikistana = Health Service In Tajikistan*. 2017; 1(332):15–20. (in Russ.)

Информация о соавторах:

Климова Ольга Ивановна (Olga Klimova), очный аспирант отдела кишечных инфекций ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, г. Санкт-Петербург; oliklimova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7936-0399>

Лобзин Юрий Владимирович (Yuriy Lobzin), директор ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, 197022, г. Санкт-Петербург, зав. кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор, академик РАН, з.д.н. РФ; niidi@niidi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6934-2223>

Алексеева Лидия Аркадьевна (Lidiya Alekseeva), д.б.н., руководитель отдела клинической лабораторной диагностики, ведущий научный сотрудник ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, г. Санкт-Петербург; kldidi@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7594-1978>

Монахова Нина Евгеньевна (Nina Monakhova), научный сотрудник отдела клинической лабораторной диагностики ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, г. Санкт-Петербург; immidi@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1717-0781>

Статья поступила 11.09.2019

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.