

Клинико-иммунологические параллели при острых кишечных инфекциях, вызванных условно-патогенными энтеробактериями

Р.Т.Мурзабаева, А.Р.Мавзютов, Д.А.Валишин

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация

Цель. Изучить особенности клиники, цитокиновый статус у больных острыми кишечными инфекциями (ОКИ), вызванными условно-патогенными энтеробактериями (УПЭ).

Пациенты и методы. Обследовано 28 больных с ОКИ, вызванными УПЭ, в возрасте от 18 до 50 лет. Определен уровень сывороточных провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) иммуноферментным методом у пациентов в динамике болезни и у 20 здоровых лиц.

Результаты. Среднетяжелая форма инфекции диагностирована в 21 случае и тяжелая – в 7. Среди клинических вариантов ОКИ чаще регистрировался гастроэнтерит (92,9%), реже – гастрит (7,1%). Сравнительный анализ клинических проявлений ОКИ, вызванных *Klebsiella pneumoniae* (64,3%), *Enterobacter aerogenes* (14,3%), *Proteus spp.* (21,4%) в совокупности, выявил прямую зависимость выраженности клинических симптомов от степени тяжести болезни. У пациентов в разгар болезни выявлено значимое повышение концентрации сывороточных провоспалительных цитокинов с нормализацией в периоде реконвалесценции, гиперпродукция противовоспалительных цитокинов на всем протяжении заболевания. В период разгара ОКИ выявляются прямые корреляционные связи средней силы между уровнем ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-10 и выраженностью лихорадки, продолжительностью симптомов гастроэнтерита, количеством эритроцитов, тромбоцитов у больных.

Заключение. Полученные результаты позволяют установить значение выраженности клинических симптомов, динамики цитокинового профиля и их взаимосвязей для оценки степени тяжести, прогноза ОКИ и патогенного потенциала изолятов УПЭ.

Ключевые слова: клиника, острые кишечные инфекции, цитокины, *Enterobacteriaceae*

Для цитирования: Мурзабаева Р.Т., Мавзютов А.Р., Валишин Д.А. Клинико-иммунологические параллели при острых кишечных инфекциях, вызванных условно-патогенными энтеробактериями. *Инфекционные болезни*. 2018; 16(4): 79–85. (In Russian). DOI: 10.20953/1729-9225-2018-4-79-85

Clinical and immunological characteristics of patients with acute gastrointestinal infections caused by opportunistic enterobacteria

R.T.Murzabaeva, A.R.Mavzyutov, D.A.Valishin

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

Objective. To assess clinical characteristics and cytokine status of patients with acute gastrointestinal infections (AGIs) caused by opportunistic enterobacteria (OE).

Patients and methods. This study included 28 patients with AGIs caused by OE aged between 18 and 50 years. We measured serum levels of proinflammatory (IL-1 β , IL-6, IL-8, and TNF- α) and anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10) using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in patients during the disease and in 20 healthy controls.

Results. Moderate infections were diagnosed in 21 patients, whereas the remaining 7 patients had severe infections. The most common clinical variant of AGI was gastroenteritis (92.9%), whereas gastritis was observed significantly less frequently (7.1%). Comparative analysis of clinical manifestations of AGIs caused by *K. pneumoniae* (64.3%), *E. aerogenes* (14.3%), and *Proteus spp.* (21.4%) demonstrated a direct correlation between the intensity of clinical symptoms and disease severity. We observed increased production of proinflammatory cytokines in the acute period with their normalization during convalescence and hyperproduction of anti-inflammatory cytokines at all stages of the disease. In the acute phase of AGI, we observed a moderate positive correlation between the levels of TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-4, IL-10 and the severity of fever, duration of gastroenteritis, the number of red blood cells and platelets.

Conclusion. Our results allow determining the significance of clinical symptoms severity, changes in the cytokine profile, and their association in order to evaluate the severity and prognosis of AGIs and to estimate the pathogenic potential of OE.

Key words: clinical manifestations, acute gastrointestinal infections, cytokines, *Enterobacteriaceae*

For citation: Murzabaeva R.T., Mavzyutov A.R., Valishin D.A. Clinical and immunological characteristics of patients with acute gastrointestinal infections caused by opportunistic enterobacteria. *Infect. bolezni (Infectious diseases)*. 2018; 16(4): 79–85. (In Russian). DOI: 10.20953/1729-9225-2018-4-79-85

Для корреспонденции:

Мурзабаева Расима Тимерьяновна, доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней Башкирского государственного медицинского университета

Адрес: 450105, Уфа, ул. Запотоцкого, 37

Телефон: (347) 250-1883

E-mail: rmurzabaeva@yandex.ru

Статья поступила 25.08.2018 г., принята к печати 20.12.2018 г.

For correspondence:

Rasima T. Murzabaeva, MD, PhD, DSc, professor of the department of infectious diseases of the Bashkir State Medical University

Address: 37 Zapototskogo str., Ufa, 450105, Russian Federation

Phone: (347) 250-18-83

E-mail: rmurzabaeva@yandex.ru

The article was received 25.08.2018, accepted for publication 20.12.2018

В структуре инфекционной патологии на территории Российской Федерации (РФ) диарейные заболевания занимают одно из ведущих мест, уступая лишь острым респираторным инфекциям. По данным Федерального Центра Госсанэпиднадзора, в РФ около 1 млн человек ежегодно страдают от острых кишечных инфекций (ОКИ), заболеваемость которыми за последние 5 лет составила 500,2–522,3 случая на 100 тыс. населения и не имеет тенденции к снижению. Среди ОКИ установленной этиологии в последние годы прослеживается возрастание доли вирусных диарей [1, 2]. В то же время эпидемиологическая роль условно-патогенных энтеробактерий (УПЭ) при ОКИ не снижается [3–5]. Так, в 2017 г. доля острых диарей, вызванных УПЭ, по РФ в целом составила 9,5%, в Республике Башкортостан – 27,3%.

Установлено, что УПЭ, ассоциированные с ОКИ, обладают большим набором факторов патогенности и способны инициировать воспалительный ответ [5, 6]. Особенности продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов определяют варианты иммунного ответа, специфичности функционально-морфологических изменений в организме пациента, определяющих особенности течения и степень тяжести заболевания [7–9] и обуславливаются вирулентностью клинических штаммов возбудителя [9–11].

Ранее было показано, что у детей УПЭ могут вызывать иммунные воспалительные реакции, напряженность которых сопоставима с таковыми при дизентерии и сальмонеллезе [5, 10, 11]. Интенсивность и характер указанных процессов могут оцениваться по соотношению и количеству цитокинов как на местном, так и на системном уровне [7]. Было показано, что содержание цитокинов в стуле у больных ОКИ во многом определяется патогенностью возбудителя и коррелирует с клиническими проявлениями болезни [12]. Однако имеющиеся в литературе данные о цитокиновом статусе у пациентов с ОКИ, ассоциированными с УПЭ, достаточно противоречивы.

На основании вышеизложенного актуальным представляется комплексное обследование больных ОКИ, вызванными УПЭ, с определением клинических особенностей ОКИ, маркеров системного воспалительного ответа для объективной оценки степени тяжести, прогноза заболевания и патогенного потенциала изолятов энтеробактерий.

Цель исследования: изучить особенностей клиники, цитокиновый статус у больных острыми кишечными инфекциями, вызванными условно-патогенными энтеробактериями.

Проводилась оценка клинико-лабораторных данных у 28 пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами ОКИ, вызванных УПЭ, пролеченных в клинической инфекционной больнице №4 г. Уфы. Среди больных было 16 (57,1%) мужчин и 12 (42,9%) женщин в возрасте от 18 до 50 лет, средний возраст которых составил $30,1 \pm 5,61$ и $31,5 \pm 5,61$ лет соответственно ($p = 0,545$). Диагноз установлен на основании клинико-эпидемиологических, бактериологических, генно-молекулярных, сероиммунологических данных. Условия включения больных в исследование: наличие у пациентов клинических симптомов ОКИ, выделение УПЭ в пробах фекалий больных в ранние сроки заболевания массивностью 10^6 КОЕ в 1 г, информированное согласие пациента на участие

в исследовании. Критерии исключения: культуральное выявление в фекалиях пациентов патогенных бактерий (*Shigella spp.*, *Salmonella spp.*) при использовании дифференциально-диагностических питательных сред (бактоагар Плоскирева, ЭМС-агар и др.) (ФБУН ГНЦ ПМБ, Россия); положительные результаты в реакции непрямой гемагглютинации с сальмонеллезными и шигеллезными диагностическими (ФГУП «НПО «Микроген», ООО «НПП ДиаВита»); выделение диареегенных штаммов эшерихий из испражнений культуральным методом (агар Эндо-ГРМ, ЭМС-агар) с серологическим изучением подозреваемых на энтеропатогенные эшерихии культур в реакции агглютинации с помощью диагностической поливалентной эшерихиозной ОК сыворотки (ОАО «БИОМЕД», Москва). Вирусная этиология диарей у обследованных исключалась методом ПЦР с гибридационно-флюоресцентной детекцией с использованием наборов реагентов «АмплиСенс Rotavirus/Norovirus/Astrovirus – FL» для выявления в фекалиях РНК ротавирусов группы А, норовирусов 2-го генотипа и астровирусов (ООО «ИнтерЛабСервис», Россия). Помимо указанного, критерием исключения были хронические заболевания органов дыхания, сердечно-сосудистой системы и почек.

Помимо общеклинических методов исследования, у больных определяли содержание провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) в сыворотке крови иммуноферментным методом (ИФА) с использованием стандартных тест систем ProCon (ООО «Протеиновый контур», Россия) в динамике: в первые 72 часа, через 3–4 и 7–10 дней от начала болезни. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц. Результаты учитывали на автоматическом фотометре для микроплашетов (450 нм) («Униплан», Россия).

Статистическая обработка результатов проводилась с применением современных программных пакетов: «BIOSTATISTICA» и «Statistica 7,0». При проведении анализа определялись среднее значение признака (M), стандартное отклонение признака (S), стандартная ошибка среднего (m), медиана (Me), верхний (Q_1) и нижний квартили (Q_3), для оценки силы влияния факторов (η^2) проводился частотный дисперсионный анализ. Для оценки различий количественных признаков при распределении, отличном от нормального, применяли критерий Манна–Уитни (U) для независимых групп, Вилкоксона (W) для зависимых групп, при множественных сравнениях – с соответствующими поправками; при оценке различий качественных признаков – непараметрические критерии: χ^2 Пирсона, Фишера (F). Для оценки взаимосвязей между признаками определялись коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (ρ), линейной корреляции Пирсона (r), канонической корреляции (r^*). Статистические гипотезы считались подтвержденными при уровне значимости $p < 0,05$.

Под наблюдением находилось 28 пациентов в возрасте от 18 до 50 лет с ОКИ, вызванными УПЭ. Среднетяжелую форму заболевания диагностировали в 21 (75,0%) случае, тяжелую – в 7 (25,0%) случаях. Среди клинических вариантов ОКИ чаще регистрировался гастроэнтерит (92,9%), реже – гастрит (7,1%). В результате культуральных исследований образцов фекалий исследуемых больных были выде-

лены УПЭ в монокультуре: *Klebsiella spp.* (18 чел.), *Enterobacter aerogenes* (4 чел.), *Proteus spp.* (6 чел.).

При ранее проведенном нами сравнительном анализе частоты и продолжительности основных клинических симптомов ОКИ, вызванных УПЭ, в каждой из трех групп пациентов по этиологическому признаку (клебсиеллез, энтеробактериозы и протеозы) в зависимости от степени тяжести болезни выявлены статистически значимые различия. Симптомы как интоксикации, так и поражения желудочно-кишечного тракта и обезвоживания у больных с тяжелым течением заболевания по сравнению со среднетяжелым имели статистически значимо большую длительность. При сопоставлении частоты и продолжительности клинических синдромов ОКИ, ассоциированных с клебсиеллами, энтеробактером, протеом, при одинаковой степени тяжести болезни (легкой, средней степени и тяжелой) статистически значимых различий не выявлено, что позволило объединить исследуемых больных в группы по степени тяжести заболевания без учета вида возбудителя [13]. Далее представлен сравнительный анализ основных клинических симптомов заболевания у 28 пациентов с ОКИ, вызванными УПЭ, в объединенной группе (без учета вида возбудителя) в зависимости от степени тяжести (табл. 1).

Как следует из табл. 1, при тяжелой форме ОКИ в сравнении со среднетяжелой симптомы интоксикации и поражения желудочно-кишечного тракта отличались большей выраженностью и частотой. У пациентов с тяжелой степенью тяжести заболевания выявлено значительное увеличение продолжительности лихорадки – до $2,67 \pm 0,32$ дней против $1,62 \pm 0,17$ суток при средней степени тяжести инфекции, $p < 0,05$. При тяжелом течении заболевания по сравнению со среднетяжелым регистрировалось статистически значимое увеличение продолжительности болей в животе до $3,1 \pm 0,32$ против $2,29 \pm 0,21$ дней, $p < 0,05$; рвоты до $2,18 \pm 0,32$ против $1,27 \pm 0,15$ дней, $p < 0,05$; жидкого стула до $3,42 \pm 0,35$ против $2,04 \pm 0,17$ дней, $p < 0,01$. Специфические осложнения в течении ОКИ, вызванных УПЭ, не регистрировались, что, по-видимому, было связано с возрастом пациентов (18–50 лет) и отсутствием серьезных сопутствующих заболеваний.

В разгар болезни, на фоне патологических потерь жидкости, в общем анализе крови выявлена тенденция к повышению уровня гемоглобина и эритроцитов тем больше, чем тяжелее течение ОКИ, что отражает степень эксикоза и гемоконцентрации.

У исследуемых больных в остром периоде болезни, независимо от степени тяжести ОКИ, определялась тромбоцитопения, составив при среднетяжелой $192 \times 10^9/\text{мкл}$ (158–234) и тяжелой форме $172 \times 10^9/\text{мкл}$ (144–186) и в динамике ее средний уровень нарастал, однако не достиг значений группы контроля при среднетяжелой ($p = 0,013$) и тяжелой форме инфекции ($p = 0,001$), что, вероятно, отражает выраженность интоксикации, поскольку в связывании эндотоксина принимают участие тромбоциты [14]. Показатели лейкоцитов, составившие при среднетяжелом $7,0 (5,3–9,0) \times 10^9/\text{мкл}$ и тяжелом течении болезни $7,0 (4,2–14,4) \times 10^9/\text{мкл}$, в сравнении со значениями в группе здоровых лиц $7,0 (5,5–8,5) \times 10^9/\text{мкл}$ оказались существенно выше как при поступлении

Таблица 1. Частота и продолжительность клинических симптомов острых кишечных инфекций, вызванных условно-патогенными энтеробактериями

Table 1. Frequency and duration of clinical symptoms of acute gastrointestinal infections caused by opportunistic enterobacteria

Основные клинические симптомы / Main clinical symptoms	Частота и продолжительность симптомов (n%/дни) / Frequency and duration of symptoms (n%/days) (n = 28)		p_{1-2}
	средней тяжести / moderate (n = 21)	тяжелая / severe (n = 7)	
Температура / Fever			
выше 38°C / High-grade fever (> 38°C)	11/52,4%	4/57,1%	>0,05
ниже 38°C / Low-grade fever (< 38°C)	10/47,6%	3/42,9%	>0,5
длительность лихорадки / duration of fever	$1,62 \pm 0,17$	$2,67 \pm 0,32$	<0,05
Локализация поражения ЖКТ / Location of gastrointestinal lesions			
гастроэнтерит / Gastroenteritis	19/90,5	7/100%	>0,05
гастритический вариант / Gastric variant	2/9,5	0	–
Интоксикация / Intoxication			
слабость / fatigue	21/100%	7/100%	>0,5
отсутствие аппетита / decreased appetite	21/100%	7/100%	>0,5
головная боль / headache	9/42,9%	5/71,4%	>0,05
Симптомы поражения желудочно-кишечного тракта / Symptoms of gastrointestinal lesions			
боли в животе / abdominal pain	16/76,2	6/85,7%	>0,5
длительность боли / duration of pain	$2,29 \pm 0,21$	$3,1 \pm 0,32$	<0,05
Рвота / Vomiting			
рвота всего / vomiting, total	14/66,7%	7/100%	>0,05
рвота до 5 раз в сутки / vomiting up to 5 times a day	13/92,9%	2/28,6%	<0,05
рвота более 5 раз в сутки / vomiting more than 5 times a day	1/7,1%	5/71,4%	<0,05
длительность / duration	$1,27 \pm 0,15$	$2,18 \pm 0,32$	<0,05
Жидкий стул / Liquid stool			
диарея всего / diarrhea total	19/90,5%	7/100%	>0,5
до 5 раз в сутки / up to 5 times a day	14/73,7	2/28,6	<0,05
более 5 раз в сутки / more than 5 times a day	5/23,8	5/71,4	<0,05
продолжительность диареи / duration of diarrhea	$2,04 \pm 0,17$	$3,42 \pm 0,35$	<0,01
Характер изменений стула / Type of stool changes			
водянистый / watery	4/19,05%	3/42,9%	>0,05
жидкий / liquid	14/66,7%	7/100%	>0,05
кашицеобразный / pappy	15/71,4%	6/85,7%	>0,5
примесь слизи, зелени / with mucus, green	1/4,8%	2/28,6%	>0,05
Симптомы обезвоживания / Symptoms of dehydration			
сухость во рту / dry mouth	16/76,2%	7/100%	>0,05
длительность / duration	$1,75 \pm 0,17$	$3,22 \pm 0,32$	<0,005
жажда / thirst	14/66,7%	7/100%	>0,05
длительность / duration	$1,41 \pm 0,13$	$2,72 \pm 0,27$	<0,05

($p = 0,001$; $p = 0,070$ соответственно), так и при выписке ($p = 0,001$).

Таким образом, сравнительный анализ основных клинико-лабораторных проявлений ОКИ, вызванных УПЭ, в совокупности, без учета вида возбудителя, выявил прямую зависимость выраженности клинико-лабораторных показателей от степени тяжести болезни.

С целью оценки выраженности иммуновоспалительной реакции организма в ответ на инфекцию и поиска дополнительных критериев оценки степени тяжести ОКИ и патогенности возбудителя нами проводилось исследование цитокинового статуса больных в динамике заболевания в сравнении с контрольной группой (табл. 2).

Таблица 2. Концентрация цитокинов в сыворотке крови больных ОКИ, вызванных условно-патогенными энтеробактериями, в динамике болезни (Me, Q₁–Q₃)
 Table 2. Serum levels of cytokines in patients with acute gastrointestinal infections caused by opportunistic enterobacteria during the disease (Me, Q₁–Q₃)

Цитокины / Cytokines	Уровень цитокинов в сыворотке крови в динамике болезни, пг/мл / Serum levels of cytokines during the disease, pg/mL			
	I (n = 28)	II (n = 28)	III (n = 28)	контроль / control (n = 20)
Интерлейкин-1β / Interleukin-1β	6,60* (4,10–14,76)	4,43* (3,10–10,04)	3,17 (2,93–4,19)	0,15 (0,14–0,19)
Интерлейкин-6 / Interleukin-6	10,43 (9,32–12,95)	1,95 (0,90–6,36)	0,16 (0,04–0,47)	0,09 (0,08–0,09)
Интерлейкин-8 / Interleukin-8	15,25 (9,32–18,65)	92,26* (33,21–111,26)	12,15 (9,05–19,10)	0,17 (0,17–0,18)
ФНО-α / TNF-α	34,53* (29,96–47,01)	22,74* (13,05–30,39)	6,85 (4,91–12,76)	0,39 (0,29–0,42)
Интерлейкин-4 / Interleukin-4	6,53* (5,82–7,49)	5,80* (4,91–6,58)	4,97* (3,18–6,00)	0,44 (0,43–0,50)
Интерлейкин-10 / Interleukin-10	349,48* (283,08–420,91)	285* (226,76–336,91)	257,80* (146,09–330,19)	3,33 (3,06–3,90)

* достоверность различий по критерию Крускала–Уоллиса и ранговому критерию множественного сравнения U Манна–Уитни с поправкой Бонферрони в сравнении с контролем при p < 0,05. I – период разгара болезни, II – период угасания клинических проявлений заболевания, III – период выздоровления.
 *significance of differences evaluated using the Kruskal-Wallis test and Mann-Whitney U test with Bonferroni correction compared to control at p < 0.05. I – acute period, II – increase of clinical manifestations, III – convalescent period.

Определение концентрации провоспалительных цитокинов в крови (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α), за исключением ИЛ-8, у исследуемых пациентов с ОКИ показало статистически значимое повышение их уровня в остром периоде и в периоде угасания клинических симптомов заболевания. К началу периода реконвалесценции концентрация провоспалительных цитокинов в плазме крови снижалась до значений группы контроля (p > 0,05), при этом оставались высокие показатели ИЛ-6 в крови при тяжелой форме ОКИ по сравнению со среднетяжелой (p < 0,05).

Содержание ИЛ-8 в крови у пациентов имело иную динамику. В период разгара болезни значения данного цитокина не отличались от показателей контрольной группы (p > 0,05), статистически значимо его уровень повысился в периоде угасания клинических проявлений и достиг значений группы здоровых лиц к выписке из стационара (p > 0,05).

У исследуемых больных на всем протяжении заболевания выявлены достоверно высокие показатели сывороточных противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10, оставаясь значительно выше значений группы контроля в периоде выздоровления. При этом статистически значимо высокие уров-

ни ИЛ-4 в крови определялись на всем протяжении тяжелой формы ОКИ по сравнению со среднетяжелой (p < 0,05).

Полученные результаты изучения цитокинового профиля крови у пациентов с ОКИ, вызванными УПЭ, свидетельствуют о развитии системной воспалительной реакции и незавершенности инфекционного процесса в периоде выздоровления. Это подтверждается гиперпродукцией сывороточных провоспалительных цитокинов в разгар болезни и сохранением в периоде реконвалесценции значимо высоких уровней ИЛ-4, ИЛ-10 и при тяжелой форме инфекции – ИЛ-6.

Сходные тенденции выявлены в цитокиновом статусе детей при шигеллезах с нейротоксикозом, у них в крови значительно повышался уровень ФНО-α [15]. Также высокие концентрации ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α в сыворотке крови обнаружены в периоде разгара сальмонеллезом и шигеллеза у взрослых [10, 11]. Установлено, что ИЛ-10 является главным цитокином Th1-субпопуляции лимфоцитов, который отвечает за регенерацию тканей [16].

Результаты изучения цитокинового статуса пациентов в зависимости от степени тяжести болезни (не учитывая вида выделенного возбудителя) представлены в табл. 3.

Таблица 3. Динамика уровня цитокинов в сыворотке крови у больных ОКИ различной степени тяжести, вызванных УПЭ (Me, Q₁–Q₃)
 Table 3. Changes in serum levels of cytokines in patients with acute gastrointestinal infections caused by opportunistic enterobacteria depending on the disease severity (Me, Q₁–Q₃)

Цитокины/ Cytokines	Уровень цитокинов в сыворотке крови в динамике болезни (пг/мл) / Serum levels of cytokines during the disease (pg/mL)					
	тяжелая степень / severe infection			среднетяжелая степень / moderate infection		
	I (n = 7)	II (n = 7)	III (n = 7)	I (n = 21)	II (n = 21)	III (n = 21)
Интерлейкин-4 / Interleukin-4	7,48 (6,08–7,93)	6,98' (4,87–7,76)	5,98' " (4,36–6,83)	6,34* (5,53–7,08)	5,32** (4,94–9,21)	4,83** " (2,57–5,79)
ФНО-α / TNF-α	31,57 (28,95–47,75)	19,80' (10,11–28,32)	6,39' " (4,18–13,02)	40,23 (30,46–47,01)	26,18' (15,48–32,47)	7,22' " (5,03–12,72)
Интерлейкин-1 / Interleukin-1	4,32 (4,02–20,12)	3,87' (3,07–11,14)	3,42' " (3,06–4,25)	7,40 (4,11–12,40)	4,98' (3,13–10,0)	3,07' " (2,61–4,13)
Интерлейкин-6 / Interleukin-6	10,24 (2,62–19,89)	2,07' (0,42–17,35)	0,31' (0,13–0,70)	10,62 (9,66–11,89)	1,91' (0,97–6,15)	0,12** " (0,02–0,24)
Интерлейкин-10 / Interleukin-10	299,53 (271,98–420,00)	261,58' (142,25–275,00)	252,3' (112,25–274,00)	359,48 (294,58–420,91)	289,85' (261,28–349,92)	274,77' " (199,20–352,30)
Интерлейкин-8 / Interleukin-8	18,30 (10,39–42,57)	44,16 (13,09–194,72)	9,81' (8,52–12,01)	11,97 (9,12–18,18)	94,16' (33,42–111,01)	15,71** (9,83–18,12)

Достоверность различий при p < 0,05: * – межгрупповые различия в одинаковые периоды наблюдения по критерию (U) Манна–Уитни; ' – достоверность внутригрупповых различий в сравнении с периодом разгара по результатам дисперсионного анализа Фридмана с последующим сравнением по критерию Вилкоксона, " – достоверность внутригрупповых различий в сравнении с периодом угасания клинических проявлений болезни по результатам дисперсионного анализа Фридмана с последующим сравнением по критерию Вилкоксона.
 Significance of differences at p < 0.05: * – differences between the groups in the same periods of the disease evaluated using the Mann-Whitney U test; ' – significance of intra-group differences compared to the acute period of the disease evaluated using the Friedman analysis of variance followed by Wilcoxon signed-rank test; " – significance of intra-group differences compared to the period of clinical manifestation decrease evaluated using the Friedman analysis of variance followed by Wilcoxon signed-rank test.

Статистически значимо высокие значения ИЛ-4 в сыворотке крови выявляются на всем протяжении, а ИЛ-6 – только в периоде реконвалесценции ОКИ тяжелой формы по сравнению со среднетяжелой формой ($p < 0,05$). Также прослеживается значительное снижение продукции цитокинов в динамике болезни по сравнению с начальным периодом, как при тяжелом, так и при среднетяжелом течении болезни, за исключением показателей ИЛ-8, которые достигали своего пикового уровня в периоде угасания симптомов и постепенно снижались к стадии выздоровления.

Высокие значения ИЛ-8 в крови рекомендуется использовать в качестве критерия оценки степени тяжести заболевания [8, 17]. Так, у больных с тяжелой формой пандемического гриппа выявлена гиперцитокинемия, в том числе повышенный уровень ИЛ-8 в плазме крови и носоглоточной слизи, и определена прямая корреляционная связь с тяжестью течения болезни [17]. Также высокие концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α в сыворотке крови обнаружены при сальмонеллезе [10]. Можно предположить, что наши данные о нормализации содержания ИЛ-8 в крови у исследуемых пациентов с ОКИ, вызванными УПЭ, в периоде реконвалесценции свидетельствуют о благоприятном течении болезни, что подтверждается отсутствием специфических осложнений у рассматриваемого контингента больных.

Для определения возможной роли медиаторов воспаления в формировании клинической картины заболевания нами проведен корреляционный анализ между выраженностью основных клинических симптомов и концентрацией цитокинов в крови исследуемых больных, при этом выявлены сходные тенденции, как при среднетяжелом, так и при тяжелом течении заболевания. Уровни ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 в крови в острый период (r_1) и в стадии угасания клинических проявлений ОКИ (r_2) коррелировали с такими симптомами заболевания, как боли в животе ($r_1 = 0,31$, $r_2 = 0,35$ соответственно), жидкий стул ($r_1 = 0,30$, $r_2 = 0,32$), рвота ($r_1 = 0,31$, $r_2 = 0,33$), что, по-видимому, свидетельствует об участии провоспалительных цитокинов в формировании симптомов гастроэнтерита. Так, при ротавирусной инфекции выявлена взаимосвязь между концентрацией в сыворотке крови ФНО- α и синдромом диареи, лихорадки [18].

Показатели противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-10) в сыворотке крови в острый период и в стадии угасания клинических проявлений ОКИ, ассоциированных с УПЭ, коррелировали с уровнем лихорадки ($r_1 = 0,55$, $r_2 = 0,40$ соответственно) и продолжительностью диареи ($r_1 = 0,50$, $r_2 = 0,40$). Высокие показатели медиаторов воспаления в острый период болезни, а также прямые корреляционные взаимосвязи между их значениями в крови и выраженностью лихорадки, симптомами гастроэнтерита, по-видимому, свидетельствуют о развитии системной воспалительной реакции у пациентов с ОКИ, вызванными УПЭ [5, 7]. В подтверждение наших данных, при тяжелой форме гриппа, при ротавирусной инфекции, шигеллезе, сальмонеллезе выявлены корреляционные связи между основными клиническими симптомами и содержанием цитокинов в крови [10, 11, 17, 18].

У исследуемых пациентов с ОКИ также выявлены корреляционные связи средней силы между показателями общего анализа крови и уровнем сывороточных провоспалительных цитокинов. Значения ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 в крови в периоде разгара (r_1) и обратного развития клинических проявлений болезни (r_2) коррелировали с количеством эритроцитов ($r_1 = 0,39$, $r_2 = 0,35$) и СОЭ ($r_1 = 0,33$, $r_2 = 0,38$ соответственно), что, по-видимому, отражает наличие в крови острофазных белков [14, 20]. Между уровнем ИЛ-6 и тромбоцитов в эти же периоды болезни определена прямая корреляционная взаимосвязь ($r_1 = 0,33$, $r_2 = 0,38$), что свидетельствует об изменениях в свертывающей системе крови, обусловленных системной воспалительной реакцией в ответ на развитие острых кишечных инфекций, вызванных УПЭ.

ОКИ, вызванные УПЭ, имеют кратковременное, иногда бурное течение, что, вероятно, связано с их токсинами и слабой инвазивностью данной группы энтеробактерий, которые размножаются на поверхности эпителия тонкой и толстой кишок, повреждая лишь апикальную часть эпителиоцитов с развитием умеренного воспаления, и быстро элиминируются из кишечника, что сопровождается нормализацией уровня провоспалительных цитокинов и купированием интоксикации, диареи в среднем через 5–7 дней от начала болезни.

Вместе с тем динамика содержания противовоспалительных цитокинов у пациентов свидетельствует о незавершенности воспалительного процесса в периоде ранней реконвалесценции ОКИ, вызванных УПЭ [5, 12]. При других кишечных инфекциях также показано прогностическое значение определения сывороточных цитокинов и их взаимосвязей с клиникой болезни [5, 10, 11, 18]. Было установлено, что динамика содержания ИЛ-1 β и ФНО- α в крови определяет степень интоксикации и лихорадочную реакцию, высокий уровень ИЛ-6 в периоде реконвалесценции сопровождается осложненными формами и затяжное течение ОКИ у детей [5, 10].

Нами определены прямые корреляционные связи средней силы между уровнем провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в крови: ИЛ-1 β и ИЛ-6 ($r = 0,50$), ИЛ-6 и ФНО- α ($r = 0,34$), ИЛ-8 и ИЛ-1 β ($r = 0,68$), ИЛ-8 и ИЛ-10 ($r = 0,41$), ИЛ-4 и ФНО- α ($r = 0,27$). Выявленные корреляции, по-видимому, указывают на сложную структуру системы цитокинов, которые образуются и действуют в комбинации, оказывая друг на друга как стимулирующее, так и ингибирующее действие [7, 8, 20].

Таким образом, динамика содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в крови и выявленные корреляционные взаимосвязи между уровнем медиаторов воспаления и клинико-лабораторными показателями при ОКИ, ассоциированных с УПЭ, свидетельствуют о степени тяжести, прогнозе болезни и патогенности клинических штаммов *Enterobacteriaceae*.

Полученные результаты позволяют установить значение особенностей клинических проявлений, динамики концентрации сывороточных провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и их взаимосвязей у больных ОКИ, вызванными УПЭ, для оценки степени тяжести, прогноза заболевания, патогенного потенциала и этиологической значимости возбудителя.

В заключении отметим, что:

Острые кишечные инфекции, вызванные УПЭ, протекают в виде гастроэнтерита (92,9%) и гастрита (7,1%). При сравнительном анализе основных клинических проявлений ОКИ, вызванных *K. pneumoniae*, *E.aerogenes*, *Proteus spp.*, в совокупности в зависимости от степени тяжести болезни выявлены существенные различия.

У больных ОКИ, ассоциированными с УПЭ, в острый период болезни в сыворотке крови значительно повышается уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, что отражает развитие системной воспалительной реакции в ответ на инфекцию. В стадии реконвалесценции концентрация провоспалительных цитокинов снижается до значений контрольной группы, а противовоспалительных цитокинов остается статистически значимо высокой, что свидетельствует о незавершенности инфекционного процесса. Продукция ИЛ-8 достигает своего пикового уровня в периоде обратного развития клинических симптомов болезни и снижается до значений контрольной группы в стадии реконвалесценции.

В период разгара и обратного развития клинических проявлений заболевания выявляются прямые корреляционные связи между уровнем ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-4 и ИЛ-10 и выраженностью лихорадки, продолжительностью симптомов гастроэнтерита у пациентов с ОКИ, вызванными УПЭ.

Между значениями ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и уровнем эритроцитов, СОЭ, а также между показателями ИЛ-6 и тромбоцитов в периоде разгара и обратного развития клинических симптомов заболевания выявлены прямые корреляционные связи.

Финансирование

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература

1. Резник ВИ, Никифорова АВ, Лебедева ЛА, Перескокова МА, Забарная АА, Голубева ЕМ. Роль вирусных возбудителей при острых кишечных заболеваниях. Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2011;18:83-8.
2. Подколзин АТ, Мухина АА, Шипулин ГА, Кузьмина ВН, Браславская СИ, Малеев ВВ, и др. Изучение этиологии острых кишечных инфекций у детей, госпитализированных в инфекционные отделения стационаров Москвы. Инфекционные болезни. 2004;2(4):85-91.
3. Лавренова ЭС, Подколзин АТ, Коновалова ТА, Бочков ИА. Оценка роли условно-патогенной флоры в развитии острых диарейных заболеваний. Инфекционные болезни. 2012;10(3):53-5.
4. Малов ВА, Горобченко АН. Острые инфекционные диарейные заболевания. Лечащий врач. 2005;2:6-8.
5. Жеребцова НЮ, Валишин ДА, Мавзютов АР. Провоспалительные цитокины при острых кишечных инфекциях, вызванных энтеробактериями у детей. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2007;3:48-52.

6. Мавзютов АР, Бондаренко ВМ, Жеребцова НЮ, Валишин ДА. Факторы патогенности оппортунистических энтеробактерий и их роль в развитии диареи. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2007;1:89-96.
7. Симбирцев АС, Тотолян АА. Цитокины в лабораторной диагностике. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2015;2(11):82-98.
8. Mera S, Tatulescu D, Cismaru C, Bondor C, Slavcovici A, Zanc V, et al. Multiplex cytokine profiling in patients with sepsis. APMIS. 2011; 119(2): 155-163. DOI: 10.1111/j.1600-0463.2010.02705.x
9. Ebisawa M, Tsukahara T, Fudou R, Ohta Y, Tokura M, Onishi N, et al. Heat-killed cell preparation of *Corynebacterium glutamicum* stimulates the immune activity and improves survival of mice against enterohemorrhagic *Escherichia coli*. Biosci Biotechnol Biochem. 2017;81(5):995-1001. DOI: 10.1080/09168451.2017.1282804.
10. Кочян ЖА, Казарян КА, Мартиросян АА, Мнацаканян АА, Аракелова КА, Геворгян ЗУ, и др. Профиль провоспалительного ответа при сальмонеллезе зависит от серотипа возбудителя. Цитокины и воспаление. 2013;12(1-2):131-6.
11. Рожкова ЕГ, Журкин АТ, Беляева ТВ, Кожухова ЕА, Алексеева ЕА, Кнорринг ГЮ. Динамика содержания провоспалительных цитокинов в крови больных острой дизентерией с учетом системной энзимотерапии. Цитокины и воспаление. 2012;11(1):114-7.
12. Enocksson A, Lundberg J, Weitzberg E, Norrby-Teglund A, Svenungsson B, et al. Rectal nitric oxide gas and stool cytokines levels during the course of infectious gastroenteritis. Clin Diagn Lab Immun. 2004;11:250-254.
13. Дубровская ДН. Клинико-лабораторная характеристика острых кишечных инфекций, вызванных условно-патогенными энтеробактериями: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2017.
14. Лиходед ВГ, Бондаренко ВМ. Антиэндоксинный иммунитет в регуляции численности эшерихиозной микрофлоры кишечника. М., 2007, 216 с.
15. De Silva DG, Mendis LN, Sheron N, Alexander GJ, Candy DC, Chart H, et al. Concentrations of interleukin 6 and tumour necrosis factor in serum and stools of children with shigella dysenteriae 1 infection. Gut. 1993;34(2):194-8.
16. Марных СА. Иммунологические аспекты диагностики и прогноза течения возрастной макулярной дегенерации и диабетической ретинопатии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2015.
17. Bermejo-Martin JF, Ortiz de Lejarazu R, Pumarola T, Rello J, Almansa R, Ramirez P, et al. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza. Crit Care. 2009;13(6):R201. DOI: 10.1186/cc8208
18. Jiang B, Snipers-Magaidi L, Dennehy P. Cytokine as mediators for or effectors against rotavirus disease in children. Clin Diagn Lab Immun. 2003;10:995-1001.
19. Hagau N, Slavcovici A, Gongnanu DN, Oltean S, Dirzu DS, Brezozski ES, et al. Clinical aspects and cytokine response in severe H1N1 influenza A virus infection. Crit Care. 2010;14(6):203. DOI: 10.1186/cc9324
20. Хаитов РМ. Иммунология. М.: «ГЭОТАР-Медиа»; 2011, 528 с.

References

1. Reznik VI, Nikiforova AV, Lebedeva LA, Pereskokova MA, Zabarnaya AA, Golubeva EM. The role of viral agents during the onsets of intestinal diseases. Dal'nevostochnyi zhurnal infektsionnoi patologii. 2011;18:83-8. (In Russian).
2. Podkolzin AT, Muhina AA, Shipulin GA, Kuzmina VN, Braslavskaya SI, Maleev VV, et al. Study of etiology of acute enteric infections in children admitted to the infectious departments of Moscow hospitals. Infekc. bolezni (Infectious diseases). 2004;2(4):85-91. (In Russian).
3. Lavryonova ES, Podkolzin AT, Konovalova TA, Bochkov IA. An evaluation of the role of conditionally pathogenic microflora in the development of acute diarrheal diseases. Infekc. bolezni (Infectious diseases). 2012;10(3):53-5. (In Russian).
4. Malov VA, Gorobchenko AN. Ostrye infektsionnye diareinye zabolovaniya. Lechaschi Vrach Journal. 2005;2:6-8. (In Russian).

5. Zerebtsova NYu, Valishin DA, Mavzulov AR. Proinflammatory cytokines in children with acute enteric infections caused by enterobacteria. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2007;3:48-52. (In Russian).
6. Mavzutov AR, Bondarenko VM, Zherebtsova NYu, Valishin DA. Pathogenicity factors of opportunistic enterobacteria and its role in development of diarrhea. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2007;1:89-96. (In Russian).
7. Simbirtsev AS, Totolyan AA. Cytokines in laboratory diagnostics. *Infectious diseases: News, Opinions, Training*. 2015;2(11):82-98. (In Russian).
8. Mera S, Tatuлесcu D, Cismaru C, Bondor C, Slavcovici A, Zanc V, et al. Multiplex cytokine profiling in patients with sepsis. *APMIS*. 2011; 119(2): 155-163. DOI: 10.1111/j.1600-0463.2010.02705.x
9. Ebisawa M, Tsukahara T, Fudou R, Ohta Y, Tokura M, Onishi N, et al. Heat-killed cell preparation of *Corynebacterium glutamicum* stimulates the immune activity and improves survival of mice against enterohemorrhagic *Escherichia coli*. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2017;81(5):995-1001. DOI: 10.1080/09168451.2017.1282804.
10. Ktsoyan ZhA, Ghazaryan KA, Martirosyan AA, Mnatsakanyan AA, Arakelova KA, Gevorgyan ZU, et al. Profile of proinflammatory response in salmonellosis depends on serotype of the pathogen. *Cytokines and Inflammation*. 2013;12(1-2): 131-6. (In Russian).
11. Rozhkova EG, Zhurkin AT, Belyaeva TV, Kozhukhova EA, Alekseeva EA, Knorring GYu. Changes of proinflammatory cytokine serum levels in acute shigellosis patients treated with systemic enzyme therapy. *Cytokines and Inflammation*. 2012;11(1): 114-7. (In Russian).
12. Enocksson A, Lundberg J, Weitzberg E, Norrby-Teglund A, Svenungsson B, et al. Rectal nitric oxide gas and stool cytokines levels during the course of infectious gastroenteritis. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2004;11:250-254.
13. Dubrovskaya DN. Kliniko-laboratornaya kharakteristika ostrykh kishhechnykh infektsii, vyzvannykh uslovno-patogennymi enterobakteriyami. Diss. Moscow, 2017. (In Russian).
14. Likhoded VG, Bondarenko VM. Antiendotoksinovyy immunitet v regulatsii chislenosti esherikhioznoi mikroflory kishhechnika. Moscow, 2007, 216 p. (In Russian).
15. De Silva DG, Mendis LN, Sheron N, Alexander GJ, Candy DC, Chart H, et al. Concentrations of interleukin 6 and tumour necrosis factor in serum and stools of children with shigella dysenteriae 1 infection. *Gut*. 1993;34(2):194-8.
16. Marnykh SA. Immunologicheskie aspekty diagnostiki i prognoza techeniya vozrastnoi makulyarnoi degeneratsii i diabeticheskoi retinopatii. Diss. Moscow, 2015. (In Russian).
17. Bermejo-Martin JF, Ortiz de Lejarazu R, Pumarola T, Rello J, Almansa R, Ramirez P, et al. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza. *Crit Care*. 2009;13(6):R201. DOI: 10.1186/cc8208
18. Jiang B, Snipers-Magaidi L, Dennehy P. Cytokine as mediators for or effectors against rotavirus disease in children. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2003;10:995-1001.
19. Hagau N, Slavcovici A, Gonganau DN, Oltean S, Dirzu DS, Brezozski ES, et al. Clinical aspects and cytokine response in severe H1N1 influenza A virus infection. *Crit Care*. 2010;14(6):203. DOI: 10.1186/cc9324
20. Khaitov RM. Immunologiya [Immunology]. Moscow: «GEOTAR-Media» Publ.; 2011, 528 p. (In Russian).

Информация о соавторах:

Мавзютов Айрат Радикович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и прикладной микробиологии Башкирского государственного медицинского университета
Адрес: 450105, Уфа, ул. Запотоцкого, 37
Телефон: (347) 272-4173
E-mail: ufalab@mail.ru

Валишин Дамир Асхатович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней Башкирского государственного медицинского университета
Адрес: 450105, Уфа, ул. Запотоцкого, 37
Телефон: (347) 250-1883
E-mail: damirval@yandex.ru

Information about co-authors:

Airat R. Mavzyutov, MD, PhD, DSc, professor, head of the Department of Fundamental and Applied Microbiology Bashkir State Medical University
Address: 37 Zapototskogo str., Ufa, 450105, Russian Federation
Phone: (347) 272-4173
E-mail: ufalab@mail.ru

Damir A. Valishin, MD, PhD, DSc, professor, head of the Department of Infectious Diseases, Bashkir State Medical University
Address: 37 Zapototskogo str., Ufa, 450105, Russian Federation
Phone: (347) 250-1883
E-mail: damirval@yandex.ru

Издательство «Династия» выпускает научно-практический журнал «Вопросы урологии и андрологии»

Главный редактор

академик РАН, профессор П.В.Глыбочко
ректор Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)

Заместитель главного редактора

к.м.н. Д.В.Еникеев

доцент кафедры урологии, заместитель директора НИИ Уронефрологии и репродуктивного здоровья человека Первого Московского государственного медицинского университета им.И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)

Журнал выпускается с 2012 года и предназначен для урологов, нефрологов, андрологов, онкологов, хирургов, акушеров-гинекологов и врачей смежных специальностей. Редакционный совет журнала широко представлен российскими и зарубежными специалистами из ведущих урологических клиник. Журнал освещает новейшие достижения отечественной и зарубежной медицины в области урологии, нефрологии, андрологии и ряда смежных дисциплин. В журнале публикуются результаты оригинальных исследований по различной тематике, включая специально созданные рубрики по эндоскопической урологии, онкоурологии, женской урологии и пр.: обсуждаются дискуссионные вопросы в разделе «За и против»; выделены секции «Колонка для резидентов» и «Взгляд патоморфолога». Наряду с этим, в журнале представлены обзоры литературы по актуальным вопросам урологии, отчеты о наиболее важных научных конгрессах и конференциях, комментарии специалистов в отношении существующих клинических руководств и рекомендаций различных урологических ассоциаций и организаций.

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК.

Журнал индексируется в Ulrich's Periodicals Directory и в Российском индексе научного цитирования.

Адрес: 119019, Москва, Г-19, а/я 229, Издательство «Династия». тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: red@phdynasty.ru

По вопросам подписки обращаться: тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: podpiska@phdynasty.ru

Отдел рекламы: тел.: (495) 517-7055, тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: reklama@phdynasty.ru

