

15. Pereira P.S., Silva I.S., Uehara S.N., et al. Chronic hepatitis C: hepatic iron content does not correlate with response to antiviral therapy. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao. Paulo* 2009; 51 (6): 331–336.
16. Rulyak S.J., Eng S.C., Patel K., et al. Relationships between hepatic iron content and virologic response in chronic hepatitis C patients treated with interferon and ribavirin. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100 (2): 332–337.
17. Pianko S., McHutchison J.G., Gordon S.C., et al. Hepatic iron concentration does not influence response to therapy with interferon plus ribavirin in chronic HCV infection. *J. Interferon. Cytokine Res.* 2002; 22 (4): 483–489.
18. Souza R.M., Freitas L.A., Lyra A.C., et al. Effect of iron overload on the severity of liver histologic alterations and on the response to interferon and ribavirin therapy of patients with hepatitis C infection. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2006; 39: 79–83.
19. Полякова С.И. Гемохроматозы у детей: патогенез, клиника, диагностика, принципы терапии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М; 2011: 204.
20. Lockitch G., Halstead A.C., Wadsworth L., et al. Age- and sex-specific pediatric reference intervals and correlations for zinc, copper, selenium, iron, vitamins A and E, and related proteins. *Clin. Chem.* 1988; 34: 1625–1628.
21. Петров В.Н. Физиология и патология обмена железа. Львов: Наука; 1982: 224.
22. Bortolotti F., Verucchi G., Camma C., et al. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology* 2008; 134: 1900–1907.
23. Arber N., Moshkowitz M., Konikoff F., et al. Elevated serum iron predicts poor response to interferon treatment in patients with chronic HCV infection. *Dig. Dis. Sci.* 1995; 40 (11): 2431–2433.

© В.С. Березенко, Р.В. Мостовенко, М.Б. Дибя, 2012

Отримано 18.12.12

УДК 616-053.2/5:616-002.3:616.953:616.345:616-022.7

АНТИБИОТИКОАСОЦІОВАНІ ПОРУШЕННЯ МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ ТОВСТОЇ КИШКИ У ДІТЕЙ ГРУДНОГО ВІКУ ПРИ ГОСТРИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ СИСТЕМИ

І.І. АНДРІКЕВИЧ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Резюме. В статье представлены результаты изучения состояния микробиоценоза толстой кишки у детей грудного возраста, которые болели острой пневмонией и острым обструктивным бронхитом. Также продемонстрированы изменения показателей местного иммунитета толстой кишки у обследованных детей с дисбиотическими нарушениями под влиянием антибиотикотерапии.

Ключевые слова: дети, антибиотикотерапия, местный иммунитет.

Summary. The results of investigation of large intestine disbacteriosis in infants with acute pneumonia and acute obstructive bronchitis are represented in this article. Also changes of local immunity of large intestine in infants with disbacteriosis after antibiotic therapy were studied.

Keywords: children, antibiotic therapy, local immunity.

ПРОБЛЕМА мікробної екології людини вже протягом сторіч не втрачає своєї актуальності і привертає увагу не тільки вчених, але й практикуючих лікарів різної спеціалізації [1–4]. Взаємозв'язок між здоров'ям людини та микробиоценозами, які заселяють відкриті біологічні системи організму, вже доведений та не викликає сумнівів. Разом з тим багато питань залишаються не вирішеними.

Мікробиоценоз шлунково-кишкового тракту має велике значення для функціонування імунної системи [6]. На сьогоднішній день підтверджено імуномодуючі властивості біфідобактерій та лактобактерій, які здатні впливати на різні ланцюги імунної системи, регулюючи неспецифічний та специфічний клітинний та гуморальний імунітет [2, 4, 6]. Тому порушення микробиоценозу товстої кишки може сприяти зриву імунологічної толерантності.

Головна роль імунної системи полягає у збереженні сталості внутрішнього середовища організму шляхом елімінації чужих агентів антигенної природи. Імунна система шлунково-кишкового тракту не є винятком у цьому відношенні. Її головне завдання – запобігання проникненню мікроорганізмів і алергенів у слизову оболонку кишечника [3, 5]. Особливістю імунної системи шлунково-кишкового тракту є те, що вона зна-

ходиться у найтіснішому контакті з великим потоком мікробного і алергенного матеріалу, який потрапляє із просвіту кишечника. Вона практично є першим бар'єром на шляху цього потоку.

Останнім часом багатьма авторами відмічено суттєві відмінності в якісному та кількісному відношенні імуноглобулінів сироватки крові та секреторних рідин [1, 5, 7]. Проте в усіх кількісних дослідженнях імуноглобулінів у сироватці крові та в секреторних рідинах показано значну перевагу імуноглобуліну А [2]. Крім того, із досліджень Hanson і Brandtzaeg [7] встановлено, що практично в усіх секретах травного тракту, а також в копрофільтратах, виявляються такі ж самі імуноглобуліни, що і в сироватці крові (IgA, IgG, IgM). Проте їх концентрація в секретах дещо нижча, ніж в сироватці крові під впливом місцевих факторів. Дані імуноглобуліни потрапляють в секретри травного тракту в результаті трансудації із сироватки крові [4]. Імуноглобуліни секретів у ряді випадків адекватніше відображають перебіг патологічних процесів в органах та тканинах.

Метою роботи було вивчення стану місцевого імунітету та микробиоценозу товстої кишки у дітей грудного віку при гострих бронхолегеневих захворюваннях.

Матеріали та методи

Обстежено 140 дітей грудного віку, хворих на гостру пневмонію та гострий обструктивний бронхіт. Усі діти перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні дітей раннього віку на базі Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні упродовж 2010–2012 рр. та склали основну групу дослідження. Обстежених дітей грудного віку, хворих на гострі бронхолегеневі захворювання, було розподілено на дві групи. До першої групи увійшло 80 (57,1%) дітей грудного віку, хворих на гостру пневмонію; до другої – 60 (42,9%) дітей, хворих на гострий обструктивний бронхіт. Серед обстежених дітей було 79 (56,4%) хлопчиків та 61 (43,6%) дівчинка. Контрольну групу склали 30 практично здорових дітей грудного віку.

Діагноз гострої пневмонії та гострого обструктивного бронхіту встановлювали згідно з Протоколами надання медичної допомоги дітям за спеціальністю “Дитяча пульмонологія” від 13.01.2005 р. № 18. Усі діти, які були включені в дослідження, пройшли ретельне клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження, з оцінкою функціонального стану усіх органів і систем, рентгенографією органів грудної клітки. Крім того, було проведено оцінку клінічної картини порушення мікробіоценозу товстої кишки, аналіз бактеріологічного дослідження щодо визначення мікробіологічного пейзажу та аналіз імунологічного дослідження стану місцевого імунітету товстої кишки.

Етіологічне лікування гострої пневмонії та гострого обструктивного бронхіту проводили напівсинтетичними пеніцилінами, макролідами, цефалоспоридами 1–3-го покоління, аміноглікозидами і комбінацією цефалоспоринів та аміноглікозидів. Для ретельної оцінки впливу антибіотикотерапії на стан мікробіоценозу та місцевого імунітету товстої кишки обстежених дітей було розподілено на підгрупи залежно від фармакологічної групи отриманих антибіотиків. Проведений аналіз попередньої антибіотикотерапії продемонстрував, що 20 (14,3%) дітей отримували з приводу основного захворювання пеніциліни. Однакова кількість дітей лікувалися цефалоспоридами 1–2-го покоління, аміноглікозидами та комбінованою терапією (відповідно по 16, або 11,4% обстежених). Найбільша кількість дітей основної групи отримували цефалоспорины 3-го покоління (40 хворих, або 28,7%).

У дослідження включались діти грудного віку, які напередодні вступу до стаціонару отримували антибактеріальну терапію без профілактичного призначення пробіотиків.

Стан мікробіоценозу товстої кишки у обстежених дітей визначали шляхом мікробіологічного дослідження вмісту кишечника за методикою Р.В. Епштейн-Літвіака. Кількісний підрахунок усіх видів мікроорганізмів проводили в розведеннях 1:10 випорожнень. Оцінювали якісні та кількісні показники мікрофлори товстої кишки.

Кількісне визначення гуморальних факторів місцевого імунітету товстої кишки проводили методом радіальної імунодифузії в гелі. В основу даного дослідження покладено метод Манчіні, який ґрунтується

на вимірюванні діаметра кільця преципітації [8]. При цьому визначали концентрацію імуноглобулінів (sIgA, IgA, IgG, IgM) у копрофільтратах.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили за допомогою стандартного програмного пакету “Statistica 5,0” для Windows XP.

Результати досліджень та їхнє обговорення

Аналіз клінічної картини порушення мікробіоценозу товстої кишки показав відсутність достовірної різниці між частотою основних клінічних проявів у дітей, хворих на гостру пневмонію та гострий обструктивний бронхіт, при їх вступі до стаціонару ($p > 0,05$). Так, диспептичний синдром спостерігався у 91,3% хворих на гостру пневмонію та 96,7% хворих на гострий обструктивний бронхіт. В обох групах дослідження з однаковою частотою зустрічався больовий синдром – відповідно у 69 (86,3%) дітей першої групи та 49 (81,7%) дітей другої групи. Дерматоінтестинальний синдром проявлявся алергічним висипом на шкірі та відмічався відповідно у 29 (36,3%) та 21 (35,0%) дитини ($p > 0,05$).

Вивчення особливостей мікробіоценозу товстої кишки показало, що показники мікрофлори товстої кишки у дітей контрольної групи відповідали нормативним даним. При проведенні мікробіологічних досліджень випорожнень у всіх дітей грудного віку, хворих на гостру пневмонію та гострий обструктивний бронхіт, мали місце дисбіотичні порушення мікрофлори товстої кишки. Відмічалось достовірне зниження кількості представників облігатної (індигенної) мікрофлори товстої кишки, порівняно із контрольною групою ($p < 0,05$).

Аналіз рівня імуноглобулінів у копрофільтратах проводили у всіх хворих дітей та порівнювали із такими ж показниками контрольної групи дослідження (табл. 1).

Таблиця 1
Концентрація імуноглобулінів в копрофільтратах у дітей, хворих на гостру пневмонію та гострий обструктивний бронхіт, М±m

Імуноглобуліни	Контрольна група, n = 30		Перша група, n = 80		Друга група, n = 60	
	n	r/n	n	r/n	n	r/n
sIgA	30	0,79±0,04	72	0,22±0,28*	55	0,10±0,03*
IgA	30	0,05±0,01	80	0,08±0,08	60	0,06±0,02
IgG	18	0,59±0,05	20	0,15±0,03*	14	0,15±0,02*
IgM	-	-	24	0,06±0,06	21	0,09±0,05

Примітка: * – достовірні відмінності щодо показників контрольної групи ($p > 0,05$)

Оцінка рівня sIgA в копрофільтраті виявила достовірне зниження даного показника у дітей, хворих на гостру пневмонію ($p < 0,05$) та гострий обструктивний бронхіт ($p < 0,001$), порівняно із контрольною групою дослідження.

Концентрація IgA в копрофільтраті достовірно не відрізнялась між групами дослідження ($p > 0,05$). Слід підкреслити значне зниження імуноглобуліну G (IgG) в копрофільтраті дітей, хворих на гостру пневмонію

та гострий обструктивний бронхіт, порівняно із контрольною групою ($p < 0,01$). Разом з тим, зниження концентрації IgG у копрофільтраті визначали лише у 20 (25,0%) дітей першої групи та 14 (23,3%) дітей другої групи.

Відмічалось підвищення рівня IgM в копрофільтраті

ті 24 (30,0%) дітей першої та 14 (23,3%) другої групи дослідження (відповідно $0,06 \pm 0,06$ та $0,09 \pm 0,05$ г/л).

Надалі було проведено вивчення впливу антибактеріальної терапії на місцевий імунітет товстої кишки у дітей грудного віку при гострих захворюваннях бронхолегеневої системи (табл. 2).

Таблиця 2

Концентрація імуноглобулінів в копрофільтратах у обстежених дітей в залежності від фармакологічної групи антибактеріальної терапії, Мг/л

Імуноглобуліни, г/л	Контрольна група	Пеніциліни	Макроліди	Цефалоспорины 1-го покоління	Цефалоспорины 2-го покоління	Цефалоспорины 3-го покоління	Аміноглікозиди	Комбінація цефалоспоринов та аміноглікозидів
sIgA	0,79±0,04	0,19±0,11*	0,06±0,01* ⁴	0,18±0,09*	0,27±0,10*	0,28±0,18*	0,06±0,02* ⁴	0,09±0,03*
IgA	0,05±0,01	0,07±0,03	0,09±0,04	0,09±0,04	0,06±0,02	0,09±0,03	0,05±0,03	0,05±0,02
IgG	0,59±0,05	0,27±0,08*	0,16±0,02*	0,15±0,03*	0,15±0,03*	0,17±0,04*	-	0,13±0,01*
IgM	-	0,02±0,01	0,02±0,01	0,03±0,01	0,03±0,01	0,08±0,02 ¹²³⁴	0,08±0,01 ¹²³⁴	0,07±0,01 ¹²³⁴

Примітка: * – достовірні відмінності щодо показників контрольної групи ($p < 0,05$); ¹ – достовірні відмінності щодо показників підгрупи дітей, які отримували пеніциліни ($p < 0,05$); ² – достовірні відмінності щодо показників підгрупи дітей, які отримували макроліди ($p < 0,05$); ³ – достовірні відмінності щодо показників підгрупи дітей, які отримували цефалоспорины 1-го покоління ($p < 0,05$); ⁴ – достовірні відмінності щодо показників підгрупи дітей, які отримували цефалоспорины 2-го покоління ($p < 0,05$)

Аналіз отриманих результатів показав достовірне зниження концентрації секреторного імуноглобуліну класу А в копрофільтраті у всіх підгрупах дітей порівняно з контролем ($p < 0,05$). Поряд з цим, рівень sIgA в копрофільтраті був достовірно вищим у підгрупі дітей, які отримували цефалоспорины 2-го покоління, порівняно із підгрупами дітей, котрі лікувались макролідами та аміноглікозидами ($p < 0,05$).

Рівень IgA в копрофільтраті у обстежених дітей достовірно не відрізнявся залежно від фармакологічної групи антибактеріальної терапії ($p > 0,05$). Разом з тим, концентрація IgG в копрофільтраті була достовірно знижена в усіх підгрупах дослідження, порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). При цьому, IgG не визначався у копрофільтраті дітей, які лікувались аміноглікозидами. У той же час, рівень IgM в копрофільтраті був достовірно нижчим у дітей, які лікувались пеніцилінами, макролідами, цефалоспоринами 1–2-го покоління, порівняно із підгрупами дітей, які отримували цефалоспорины 3-го покоління, аміноглікозиди та комбіновану антибактеріальну терапію ($p < 0,05$).

Висновки

1. У дітей грудного віку, хворих на гостру пневмонію та гострий обструктивний бронхіт, на фоні антибактеріальної терапії, крім проявів основного захворювання, мають місце клінічні та мікробіологічні ознаки порушення мікробіоценозу товстої кишки.

2. При гострій пневмонії та гострому обструктивному бронхіті у дітей грудного віку за наявності порушень мікробіоценозу товстої кишки спостерігається достовірне зниження рівнів показників місцевого імунітету слизової оболонки товстої кишки (sIgA, IgA, IgG, IgM), порівняно зі здоровими дітьми ($p < 0,05$).

3. Встановлено, що застосування у лікуванні гострих бронхолегеневих захворювань аміноглікозидів та макролідів більшою мірою пригнічує концентрацію секреторного імуноглобуліну А, порівняно із цефалоспоринами 2-го покоління ($p < 0,05$). Крім того, використання цефалоспоринов 3-го покоління, аміноглікозидів та їх комбінації достовірно більше знижує рівень імуноглобуліну М, порівняно з іншими групами антибіотиків ($p < 0,05$).

Список літератури

1. Парфенов А.И., Екисенина Н.И., Мазо В.К. и др. Барьерная функция желудочно-кишечного тракта. *Терапевт. арх.* 2000; 2: 64–66.
2. Стасенко А.А., Наенко В.Ф., Діброва Ю.А. та ін. Місцевий імунітет травного тракту. А.А. Стасенко (ред.). К: Три крапки; 2005: 216.
3. Петров Р.В., Хаитов Р.М. Основы иммунитета и иммунная биотехнология. *Вестн. РАМН* 2000; 11: 222–225.
4. Полук Т.А., Омельченко Л.И., Галазюк Л.В. та ін. Стан місцевого імунітету та показники мікроекології кишечника у дітей з ревматоїдним артритом. *Перинатология и педиатрия* 2006; 4: 100–102.
5. Шадрін О.Г., Тищенко В.К., Чернега Н.Ф. Особливості стану слизового бар'єру та мікрофлори кишечника у дітей раннього віку з функціональними закрепками. *Перинатология и педиатрия* 2007; 4: 69–71.
6. Янковский Д.С. Состав и функции микробиоценозов различных биотопов человека. *Здоровье женщины* 2003; 4: 145–155.
7. Hanson L.A., et al. The transfer of immunity from mother to child. *Ann. N. Acad. Science* 2003; 987: 199–206.
8. Mancine G., Carbonaria A.O., Heremen T.F. Immunochemical quantitation of antigen by single radial immunodiffusion. *Immunochem.* 1965; 2: 235.

Отримано 20.11.12