

УДК:616.34-022-053.2.612.017.1

## КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРЫХ ДИАРЕЙНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

Шаджалилова М.С., Касимов И.А.

Ташкентский педиатрический медицинский институт

## Резюме

Цель исследования. Заключается в сравнительной оценке клинических и иммунологических характеристик острых диарейных заболеваний у детей.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находились дети раннего возраста, больные с острыми кишечными инфекциями установленной этиологией (n-212), неустановленной этиологией (n-48) и здоровые дети (n-32). Проспективное исследование проводилось с использованием общеклинических, бактериологических и статистических методов исследования.

Результаты. Клиническую характеристику острых диарей бактериального генеза, мы изучали в зависимости от возраста детей, этиологического фактора, характера вскармливания. Заболевание у большинства больных протекает в среднетяжелой и тяжелой формах, выздоровление затягивается до 3-4 недель, отмечается полирезистентность выделенных возбудителей к антибиотикам, тем же обусловлена широкое распространение инфекций, вызванных *Clostridium difficile*. Клиническая картина острых диарей в 97% случаях проявлялась в сочетании пораженных отделов ЖКТ.

Ключевые слова: бактериальные кишечные инфекции, диарея, дети, дисбактериоз, цитокины.

## БОЛАЛАРДА ЎТКИР ДИАРЕЯЛИ КАСАЛЛИКЛАРНИНГ КЛИНИК КЕЧИШИ ХУСУСИЯТЛАРИНИНГ ҚИЁСИЙ ТАХЛИЛИ

Касимов И.А., Шаджалилова М.С.

Тошкент педиатрия тиббиёт институти

## Резюме

Болаларда ўткир диареяли инфекциларнинг клиник кечиши хусусиятларини қиёсий тахлили болалар ёшига кўра, касаллик этиологиясига ва овқатланиш турига кўра кузатувимизда бўлган 260 нафар 3 ёшгача бўлган бемор болаларда ўрганилди. Болаларнинг ўртача ёши  $14,0 \pm 8,34$  ёшни ташкил этди. Кузатувимизда бўлган беморларимизнинг 45% уни 2 ёшли болалар гуруҳи ташкил қилди. Оғир шаклларининг болалар ёшига ишончли боғлиқлиги тасдиқланди. Ўткир диареяли касалликларнинг клиник манзараси 3 ёшгача болаларда (95% ҳолатда меъда-ичак тракти бўлимларининг узвий зарарланишида (яъни гастроэнтерит-35,3%, гастроэнтероколит-42,4%, гемоколит-17%) кузатилди, клиник кечишида ўрта оғир шакллари устувор бўлди ва 30% ҳолатда рецидив кечишига мойиллик ҳолатлари аниқланди. Ўткир бактериал этиологиядаги диарея касалликларининг кечишида қўзғатувчиларнинг полирезистентлиги намойён бўлмоқда.

Калит сўзлар: бактериал ичак инфекциялари, болалар, диарея, дисбактериоз, ўткир ичак инфекциялари, цитокинлар.

## CLINICAL-IMMONOLOGICAL CHARACTERISTICS OF ACUTE DIAHRRHEAS IN CHILDREN

Kasimov I.A., Shadjalilova M.S.

Tashkent Pediatric Medical Institute

## Resume

We observed 260 children between the ages of 6 months to three years, with acute intestinal infections of various etiologies. The average age of the children was  $14,0 \pm 8,34$  equal, of which 45% were children of 2 males.

Key words: acute intestinal infections, disbakteriosis, diarrhea, children

## Актуальность

Проблема острых диарей у детей в условиях нашего региона приобретает еще большую актуальность в связи с некоторыми климатическими и социальными факторами, способствующими их распространению, неблагоприятным течением с формированием клиники синдрома инвазивной диареи, тяжелых осложнений и частым переходом в хроническую форму. На сегодняшний день в структуре инфекционных заболеваний они уступают только респираторным вирусным инфекциям. По недавним оценкам, в Соединенных Штатах Америки дети страдают в среднем десятью диарейными эпизодами до 5 лет жизни. По данным ВОЗ, в мире ежегодно болеют ОКИ более 1 млрд человек, из которых 65-70% составляют дети

до 5 лет и в 2017 году число смертей среди детей до пяти лет, связанных с диарейными заболеваниями составила более чем 1,8 млн [2,3,5,6]. В мире 58% летальных исходов у детей в возрасте младше 5 лет было обусловлено инфекционными заболеваниями, в том числе 11% - диарейными инфекциями. В общей структуре инфекционных заболеваний ОКИ составляют более 40% от всех госпитализированных больных. В нашей стране широко проводятся исследования по вирусным, вирусно-бактериальным диарейным заболеваниям [1,4,8,9]. Несмотря на это, в системе практического здравоохранения врачи зачастую затрудняются в определении тактики ведения больных ОКИ бактериального генеза, особенно при назначении антибиотикотерапии, т.к. инвазивные диареи становятся

все более важной проблемой общественного здравоохранения вследствие развития множественной лекарственной устойчивости возбудителей [7,10]. Эффективность проведенных исследований обосновывает необходимость изучения особенностей клинических симптомов острых диарейных заболеваний у детей, оптимизацию лечебных и профилактических мероприятий, направленных на снижение социально-экономических затрат диарейных заболеваний у детей.

Цель исследования заключается в сравнительной оценке клинических и иммунологических характеристик острых диарейных заболеваний у детей.

**Материалы и методы**

Под нашим наблюдением находились дети раннего возраста, больные с острыми диарейными заболеваниями установленной этиологией (n-212), неустановленной этиологией (n- 48) и здоровые дети (n- 32). Проспективное исследование проводилось с использованием общеклинических, бактериологических и статистических методов исследования.

**Результат и обсуждение**

Клиническую характеристику бактериальных диарейных заболеваний мы изучали в зависимости от возраста детей, этиологического фактора, характера вскармливания. Среди 260 детей с диареями, находившихся под наблюдением, мальчиков было 160 (62%), а девочек – 100 (38%), в том числе 43 (16,5%) организованных и 217 (83,5%) не организованных детей. Распределение больных по возрасту показывает, что детей в возрасте от 4-х до 12-и месяцев было 104 (40,0%), от 1-го года до 2-х лет – 116 (44,6%), от 2 до 3-х лет – 40 (15,4%). Следует отметить, что группу детей 0-1 год, в большинстве случаев составили дети в возрасте от 6 до 12 месяцев. В наших наблюдениях средний возраст детей составил 14,0±8,34. Дети второго года жизни составили 45% от общего числа обследованных больных острыми диареями. Поступили в стационар с острым началом заболевания 85,7% детей. Оценивая тяжесть состояния детей, нами было отмечено, что у детей в большинстве случаев острые диареи протекали в среднетяжелой форме (62% и 77,5%). Однако, рецидивы болезни достоверно чаще наблюдались у детей до 1 года (39,1%). Сопоставление частоты выявления тяжести течения острых диарей в зависимости от возраста детей показала прямую зависимость тяжести течения от возраста детей. Этиология возбудителей острых диарейных заболеваний у 211 (81,7%) больных детей установлена бактериологическим методом исследования. У 139

(61,8%) больных проводилась ПЦР-диагностика. При этом у 62 (28%) больных выявлен возбудитель сальмонеллеза, у 63 (28%) – возбудитель дизентерии, у 51(23%) обнаружены эшерихии Coli и у 36(16,0%) – клостридии дефицилле.

Далее нами анализировано частота острых диарей в зависимости от этиологического фактора. В отличие от дизентерии, сальмонеллезная инфекция достоверно чаще регистрировалась у детей в возрасте до одного года. В наших исследованиях преобладающим штаммом являлось Salmonellatyphimuriumvar. Copengagen, полирезистный штамм. Удельный вес острой дизентерии среди острых диарей у детей остается стабильно высоким и зависит от их возраста. Согласно нашим наблюдениям, среди госпитализированных детей, частота заболеваемости среди детей старше одного года в 3 раза выше, чем среди детей в возрасте до одного года. Также, значительно выросла роль ShigellaZonne и снизилось число выделенных штаммов ShigellaFlexneri, что свидетельствует о хорошем санитарном контроле за водоснабжением населения. Удельный вес эшерихиозной инфекций у детей в возрасте 1 года составил 14,4% и увеличивается почти в 2 раза у больных в возрасте от 1-3 лет (23%). Среди детей в возрасте до одного года 30,7% случаев составляет острые диареи неустановленной этиологии, что требует совершенствования методов лабораторной диагностики.

При распределении больных в зависимости от видов вскармливания выявлено, что в большинстве случаев дети находились на смешанном вскармливании – 115 (44,3%), на грудном вскармливании было – 70 (26,9%), и на искусственном – 75 (28,8%). При смешанном и искусственном вскармливании больные дети чаще поступали в 1-3дня от начала заболевания. На 4-7 сутки чаще всего поступали больные при естественном вскармливании. При искусственном вскармливании чаще (44%) отмечалось повторное поступление больных в стационар. Анализ зависимости формы болезни и характера вскармливания показал, что чаще всего диареи развивались при смешанном вскармливании. Наибольший процент тяжелого течения и рецидивы болезни наблюдались у детей, находящихся на искусственном вскармливании (65,2%) p>0,01.

По топическому поражению желудочно-кишечного тракта, сравниваемые группы существенно не различались (таблица 1), при этом острые диареи протекали преимущественно в форме гастроэнтероколита (42,4 %) и гастроэнтерита (35,3 %).

**Распределение больных детей по топическому диагнозу острых диарей**

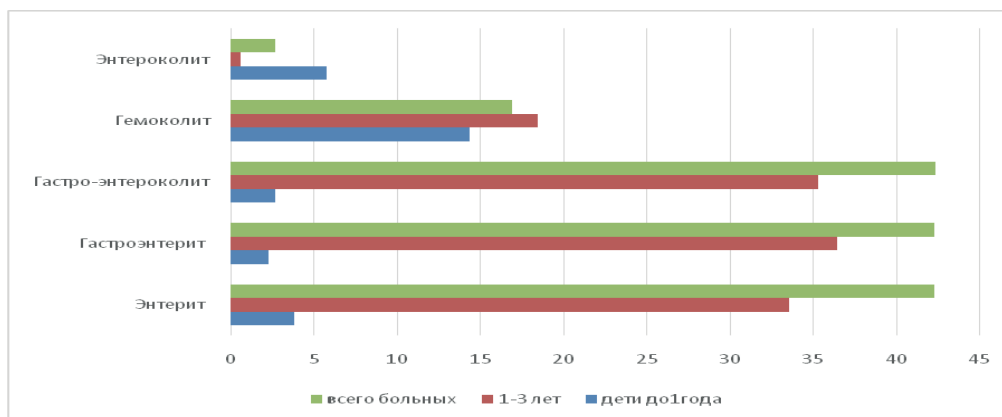


Рис.1.

Как видно из рисунка 1, клиническая картина острых диарей у наблюдаемых больных детей в 97% случаях проявлялась в сочетанном поражении отделов ЖКТ и у 3% случаях проявлялись симптомами поражения тонкого отдела кишечника в виде энтерита. Следует отметить, что тяжесть поражения кишечника не всегда соответствовали тяжести состояния. Проявление гемоколита сравнительно чаще наблюдалось у детей в возрасте от 1 до 3 лет. Изолированный гастрит у наблюдаемых нами больных не отмечалось.

В качестве инфекционно-воспалительных сопутствующих заболеваний выступали болезни органов дыхания: острая респираторная вирусная инфекция, обструктив-

ный бронхит, пневмония и сепсис (18,2% и 6%). В числе сопутствующей патологии помимо нарушений микробиоценоза кишечника у детей первого года жизни преобладали ПЭП (57,6% и 37,6%); рахит – 48% и 25,6%.

Анализ сравнительной клинической характеристики симптомокомплекса острых диарей при поступлении в стационар детей в возрасте до 1 года (n=104) и детей от 1-3 лет (n=156) показал следующие результаты (таблица 1). Начало болезни у детей обеих групп, как правило, было острым, и составила 71,2% и 78,8% соответственно. Тяжесть состояния у детей до 1 года и 1-3 лет была обусловлена, прежде всего, нарушениями водно-электролитного баланса и развитием кишечного токсикоза.

Таблица 1.

Сравнительная клиническая характеристика симптомов ОКИ при поступлении

Признаки		Дети до 1года n=104		Дети от 1-3 лет n=156	
		абс	%	абс.	%
Начало болезни	острое	<b>74</b>	<b>71,2</b>	123	78,8
	постепенное	30	28,8	33	21,1
Температура:	норма	15	14,4	21	13,4
	>38	<b>61</b>	<b>58,6</b>	87	55,7
	<38	28	27,0	48	30,8
слабость		104	100	156	100
вялость		104	100	156	100
Бледность, мраморность к/покровов		102	98,0	156	100
Сухость слизистых, к/покровов		104	100	156	100
нарушения	сна	58	55,8	79	50,6
	аппетита	100	96,2	151	97,0
Обложенность языка		102	98,0	156	100
Тошнота		58	55,8	95	60,8
Рвота	однократная	58	55,8	85	60,8
	многократная	18	17,3	24	15,4
Боли в животе		<b>95</b>	<b>91,3</b>	133	85,2
Вздутие живота		68	65,4	93	59,6
Урчание кишечника		59	56,7	88	56,4
Болезненная сигма		37	35,5	66	42,3
Тенезмы и ее эквиваленты		23	22,1	57	36,5
Характер стула	Жидкий стул со слизью	<b>74</b>	<b>71,2</b>	103	66,0
	Жидкий стул со слизью + кровью	21	20,2	38	24,4
	Водянистый, обильный стул	8	7,6	15	9,6
	Кашицеобразный	1	1,0	0	0
Частота стула в сутки	3-5	35	33,7	38	28,6
	5-10	<b>58</b>	<b>55,8</b>	<b>79</b>	<b>50,6</b>
	12-15	11	10,5	27	17,3
	>15	0	0	<b>12</b>	<b>7,7</b>
Гепатомегалия		36	34,6	56	35,8

Как показали результаты анализа, клинические проявления ОКИ у обеих групп детей отмечались многообразия клинической манифестации. Однако наиболее характерными были симптомы общей интоксикации: повышение температуры – (58,6% и 55,7% соответственно), слабость, вялость, бледность кожных покровов, нарушения сна (55,8 и 50,6% соответственно), аппетита – (96,2 и 97,0% соответственно), обложенность языка почти у всех больных детей. Степень выраженности как общетоксического

синдрома, так и местных проявлений варьировала и зависела от возраста. Так рвота однократная чаще наблюдалась среди детей от 1-3 лет (60,8%) по сравнению с детьми до 1 года (55,8%). Многократная рвота наблюдалась у 18 (17,3%) детей до 1 года. В обеих группах отмечено достоверное увеличение синдромов – боли в животе (91,3% и 85,2% соответственно); вздутие живота – (65,4% и 59,6% соответственно); урчание кишечника (56,7% и 56,4% соответственно). Болезненная, спазмированная сигма и

тенезмы, и ее эквиваленты отмечалась сравнительно выражено у групп детей от 1-3 лет (35,5% и 42,5% соответственно). Кроме основных клинических проявлений болезни – лихорадки, болевого синдрома, отмечался выраженный диарейный синдром. Чаше наблюдался жидкий стул со слизью – (71,2% и 66,0% соответственно) и жидкий стул со слизью и кровью – у 20,2% и 24,4% соответственно. Так, частота стула у детей до 1 года составила 55,8%, у детей в возрасте от 1-3 лет 50,6%, что безусловно доказывает превалирующую роль диарейного синдрома особенно у детей.

Диспепсические симптомы как боли в животе встречались – у 88,9%, с продолжительностью 6,5±0,72 дней. Вздутие живота -61,1%, урчание кишечника -66,7%, болезненность сигмовидной кишки - 30,6%, тенезмы и ее эквиваленты - 25%, рвота, при чем однократная – у 50%. У 27 (75%) больных детей наблюдался жидкий стул с примесью слизи и у 25%- с прожилками крови. При этом более у половины больных частота стула отмечалась более 8 - 10 раз в сутки. Длительность диареи в днях составило -12,4 ±1,62. Так же была свойственна генерализации инфекционного процесса, развитие сепсиса особенно при «микст» инфекциях. При объективном осмотре у 83,3% больных выявлена гепатомегалия, у 38,9% - спленомегалия, у 37 %- патологические шумы в верхушке сердца и хрипы в легких. У детей первого года жизни в клинической картине заболеваний более свойственны были достоверно чаще умеренное обезвоживание. Признаки обезвоживания клинически проявлялись обострением черт лица, западением большого родничка и глаз, сухостью слизистых, снижением тургора тканей, жаждой. Токсико - дистрофическое состояние характерны были больным детям в возрасте до одного года (p>0,01 ). У детей в возрасте от 1 года до 3 лет течения острых диареи сопровождалось обезвоживанием и токсикозом I степень. Так же, в клинике превалировало судорожный синдром – 15,8% случаев. Мы наблюдали развитие всех трех типов обезвоживания, но у большего числа больных, даже при тяжелых формах заболевания, превалировали два гипертонический и изотонический.

В связи с тем, что нарушения стула сохранялись после разрешения воспалительного процесса и прекраще-

ния антибиотикотерапии, всем детям было проведено микробиологическое исследование фекалий. Бактериологически диагноз кишечного дисбактериоза различной степени был подтвержден в 100% случаев, из них у 33 (18,0%) – I степень, у 102 (56,0%) - II степень, у 34 (18,5%) - III степень дисбактериоза.

Проведенный анализ микрофлоры толстой кишки показал, что у исследуемых детей имели место выраженные сдвиги в микробиоценозе кишечника, а именно: у 61,1 % детей отсутствовали бифидобактерии, у 66,7%- лактобациллы, в то же время дефицит E.coli отмечен у 38,8% больных. Штаммы E.coli сгемолизирующей активностью были выделены у 22% детей. У части детей в значимых титрах высевались грибы рода кандиды, клебсиелла и протей. Санация организма происходила медленно, и у одной трети больных возбудитель продолжал высеваться на 3-4 неделе заболевания. Следует отметить, что клиническое выздоровление больных детей не всегда сопровождалось нормализацией дисбиотических реакций. При повторном обследовании у 36,4% детей сохранялся дисбактериоз кишечника различной степени. Наши исследования показывают, что при наличии у больных клинических симптомов интоксикации и выраженных проявлений диарейного синдрома, отсутствие выраженных дисбиотических нарушений со стороны микрофлоры кишечника, что на наш взгляд, связано со степенью выраженности компенсаторных возможностей организма детей.

Проведенные исследования по изучению цитокинового статуса показали, что у больных детей с острыми диареями наблюдается значительное повышение уровня IL-1 в сыворотке крови (табл. 2.). Так, содержание цитокина интерлейкина-1 в сыворотке периферической крови у больных с сальмонеллезом было достоверно повышено до 73,0±5,15пг/мл, с дизентерией до 74,7±5,14пг/мл, с эшерихиозом до 25,2±5,26пг/мл, с КИНЭ до 88,7±5,14пг/мл при 5,46±0,79пг/мл в контроле (p<0.001 во всех случаях). Следует отметить, что наименьшее повышение интерлейкина-1 наблюдалось при возбудителе E. Coli, а максимальное увеличение концентрации данного цитокина зарегистрировано у детей с острыми диареями неустановленной этиологии.

Таблица. 2

**Показатели иммунитета при некоторых острых кишечных инфекциях**

Иммунологические показатели	Контрольная группа (n=25)	Сальмонеллез (n=22)	Дизентерия (n=20)	Эшерихия (n=16)	Диарея неустановленной этиологии (n=18)
ИЛ-1β	5,46±0,79	73,0±5,15***	74,7±5,14** *	25,2±5,26** *	88,7±5,14***
ФНО-α	6,0±0,92	69,5±2,6***	76,6±3,15** *	39,3±4,12** *	83,4±4,62***
ИЛ-4	6,1±0,89	52,4±2,58***	57,2±2,58** *	30,6±3,89** *	76,6±2,68***
ИЛ-6	6,6±0,81	57,8±4,17***	61,2±5,89** *	54,4±7,0***	68,2±5,89***

Примечание: \* P<0,05; \*\* P<0,01; \*\*\* P<0,001

Для уточнения связи и характера продукции ИЛ-4 при ОКИ у детей с различными формами инфекционного патогена мы провели сопоставительный анализ. Так, в наших исследованиях содержание цитокина ИЛ-4 в сыворотке периферической крови было достоверно повышено до  $52,4 \pm 2,58$  пг/мл у больных детей с инфекционным патогеном *Salmonella*, до  $57,2 \pm 2,58$  пг/мл с инфекционным патогеном *Shigella*, до  $30,6 \pm 3,89$  пг/мл с инфекционным патогеном *E. Coli* и до  $76,6 \pm 2,68$  пг/мл детей с диареями неустановленной этиологии при  $6,1 \pm 0,89$  пг/мл в контроле ( $p < 0,001$  во всех случаях). Анализ параметров фактора дифференцировки В-клеток у исследуемых подгрупп больных детей с диареей обнаружил также высокую продукцию ИЛ-6 иммунокомпетентными клетками. В результате статистического анализа наиболее высокий уровень продукции ИЛ-6 ( $68,2 \pm 5,89$  пг/мл;  $p < 0,001$ ) зарегистрирован в группе больных детей с острыми диареями неустановленной этиологии. Продукция ИЛ-6 иммунокомпетентными клетками присальмонеллезе ( $57,8 \pm 4,17$  пг/мл), дизентерии ( $61,2 \pm 5,89$  пг/мл), эшерихиозе ( $54,4 \pm 7,0$  пг/мл) находилась на практически одинаково высоком уровне, достоверно отличаясь от группы практически здоровых детей. Таким образом, в острый период острой кишечной инфекции отмечалось повышение содержания в сыворотке крови ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-4, наиболее выраженные, более чем десятикратное увеличение из всех изучаемых иммуноцитоклинов отмечалось со стороны ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ , что свидетельствует о возможной инициации дифференцировки Th1-клеток и усиление клеточного иммунитета.

#### Выводы

1. Клиническая картина острых диарейных заболеваний у детей в настоящее время изменилось. Заболевание у большинства больных протекает в среднетяжелой и тяжелой формах, выздоровление затягивается до 3-4 недель, отмечается полирезистентность выделенных возбудителей к антибиотикам. Клиническая картина заболеваний в 97% случаях проявлялась в сочетанном поражении отделов ЖКТ.

2. Тяжесть и неблагоприятный исход были связаны во многом с крайней степенью интоксикации, резкими электролитными нарушениями, наличие первичного и вторичного иммунодефицита, частично с фоновой врожденной патологией.

3. Воспалительный ответ при ОКИ у детей, вне зависимости от природы патогена, обусловленный неспецифическими медиаторами – растворимыми цитокинами ИЛ-1, ФНО $\alpha$ , ИЛ-4, ИЛ-6, достигался путем преимущественной продукции цитокинов ИЛ-1 и ФНО $\alpha$  (при шигеллезе ИЛ-6 и ФНО $\alpha$ ), иммунокомпетентными клетками с последующим развитием клеточного механизма защиты организма от бактериальной инфекции.

4. На протяжении всего периода обследования больных независимо от этиологии заболевания обнаруживался противовоспалительный ИЛ-4, как изолированно, так и в сочетании с другими цитокинами.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Асилова М.У. Вирусные диареи у детей в Узбекистане: клинические, диагностические и молекулярно-генетические аспекты. /Автореф. дис. ... докт. мед. наук. - Ташкент, 2014. - 46 с.

2. Оказание стационарной помощи детям. /Руководство по ведению наиболее распространенных заболе-

ваний для врачей детских стационаров. Ташкент. - 2013. - С.76-90.

3. Острые кишечные инфекции /Н.Д.Ющук, Ю.В. Мартынов., М.Г.Кулагина., Л.Е.Бродов. Москва, «ГЭОТАР-Медиа». - 2012. - С.19-54.

4. Туйчиев Л.Н. Практическая значимость метода ПЦР при инфекционных диареях /Туйчиев Л.Н., Туйчиев Ж.Ж., Худойбердиев Я.К., Эралиев У.Э. // Медицинский журнал Узбекистана. - Ташкент, 2013. - №3. - С.70-72.

5. Харченко Г.А., Буркин А.В. Кишечные инфекции у детей раннего возраста. /М.:Феникс, 2007. - 286с.

6. Шаджалилова М.С. Анализ клинико-эпидемиологических и микробиологических параметров острых кишечных инфекций у детей // Медицинские новости. Беларусь. 2015. - №8. - С.60-62 (14.00.00, №82).

7. Эралиев У.Э. Сезонные закономерности острых диарейных заболеваний у детей в Узбекистане: научное издание // Вестник Ташкентской Медицинской Академии. - Ташкент. - 2017. - №1. - С.132-134.

8. Shadjalilova M.S. Clinical characteristics and principles of treatment of patients with enteric infections caused by *Clostridium difficile* // European science review. Vienna, 2015. - № 5-6. - P.99-101 (14.00.00, №19).

9. Study of intestinal microflora in children with acute and persistent diarrhea/ Y.GarciaCristia, T.FragosoArbelo, M.Valdes-DapenaVivanco et al.// Rev. Gastroenterol.- Peru.- Vol.15, №1. - P. 35-41.

10. Meier R., Burri E., Steuerwald M. The role of nutrition in diarrhea syndromes// Curr.Opin.Clin.Nutr.Mstab. Care.- 2003. - Vol.6, №5. - P. 563-567.

Поступила 15.05. 2019