

## ПОКАЗАТЕЛИ ПРО- И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ

Парфенчик И. В. (*inna-parfenchik@yandex.ru*)

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

*Введение.* Эндогенная система глутатиона в организме человека обеспечивает антиоксидантный гомеостаз, защищающий биологические мембраны от различных повреждающих факторов.

*Цель исследования* – установить роль восстановленного глутатиона (GSH) в качестве прогностического критерия развития острого повреждения почек (ОПП) у детей с острыми кишечными инфекциями (ОКИ).

*Материал и методы.* Обследовано 147 детей с ОКИ, среднего возраста 3,5 года, которые с учетом степени тяжести острого повреждения почек были разделены на 3 группы: 1-я – отсутствие ОПП, 2-я – транзиторные нарушения, 3-я – наличие ОПП тяжелой степени.

*Результаты.* Установлено статистически значимое различие уровня GSH в сравниваемых группах ( $p < 0,05$ ). Самые низкие показатели отмечены у пациентов в 3-й группе пациентов с тяжелой степенью ОПП.

*Вывод.* Мониторинг уровня GSH в крови при ОКИ у детей может использоваться в качестве диагностического критерия прогноза ОПП. Детям с ОКИ, имеющим низкое содержание GSH в крови, показано дополнительное включение антиоксидантов в стартовую терапию.

**Ключевые слова:** острые кишечные инфекции, дети, диагностика, восстановленный глутатион, острое повреждение почек.

### **Введение**

Острые кишечные инфекции (ОКИ) являются актуальной проблемой в педиатрической практике, так как в структуре инфекционной патологии занимают второе место после острых респираторных инфекций и характеризуются высокой вероятностью развития осложнений [1]. ОКИ и ассоциированный с диареей гемолитико-уремический синдром являются основной причиной острой почечной недостаточности (ОПН) у 2/3 детей [2]. В 2007 г. предложена концепция острого повреждения почек (ОПП). ОПП – это более широкое понятие, рассматривающее вторичное ОПП в результате функциональных или структурных изменений [3]. У пациентов с ОКИ чаще развивается преренальная ОПН, обусловленная дегидратацией. При бактериальных ОКИ, кроме дегидратации, важная роль в развитии основных симптомов и синдромов заболевания отводится эндотоксинам возбудителей [4]. В эксперименте установлено, что уже при однократном введении сальмонеллезного эндотоксина крысам появляются морфологические изменения в почках [5]. Доказано, что у пациентов с ОКИ происходит активация процессов свободно-радикального окисления липидов [6]. Известно, что глутатион (GSH) является важным внутриклеточным антиоксидантом, играющим роль ловушки свободных радикалов и косубстрата в реакциях детоксикации пероксидов [7]. Исходя из этих данных, было важно провести исследование содержания антиоксиданта GSH у детей с ОКИ.

**Цель** исследования – установить роль GSH в качестве прогностического критерия развития ОПП у детей с ОКИ.

### **Материал и методы**

Объектом исследования стали 147 детей с ОКИ, госпитализированных в УЗ «Гродненская областная инфекционная клиническая больница». У всех пациентов при поступлении в стацио-

нар забиралась кровь для гемограммы, биохимического анализа, определения GSH, продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), таких как диеновые конъюгаты (ДК) и малоновый диальдегид (МДА), проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) почек. Наличие патологии со стороны почек оценивали по следующим клинико-лабораторным показателям: по снижению диуреза, в крови – по содержанию мочевины, креатинина, в моче – по содержанию эритроцитов, белка и цилиндров. УЗИ картина мочевыделительной системы оценивалась специалистом по изменениям основных параметров, соответствующих стандартам УЗИ с учетом возраста детей.

Содержание GSH определяли с помощью реакции взаимодействия SH-группы глутатиона с ДТНБ (реактив Элмана) с образованием 2-нитро-5-меркаптобензойной кислоты [8]. Уровень ДК определяли по интенсивности поглощения липидным экстрактом монохроматического светового потока в области спектра 232-234 нм, характерного для конъюгированных диеновых структур гидроперекисей липидов. Содержание МДА в плазме определяли по взаимодействию с 2'-тиобарбитуровой кислотой [9, 10]. Определение мочевины и креатинина проводили на автоматическом биохимическом анализаторе серии BS, модификации BS-300, производства фирмы «Shenzhen Mindray Bio-medical Electronics Co. Ltd» (Китай), в клинко-диагностической лаборатории УЗ «Гродненская областная инфекционная клиническая больница».

За нормы мочевины у детей взяты следующие показатели: до года – 3,3-5,5 ммоль/л; 1-6 лет – 3,3-6,8 ммоль/л; 7-14 лет – 4,2-7,0 ммоль/л. За нормы креатинина приняты следующие показатели: до года – 21-33 мкмоль/л; 1-6 лет – 23-40 мкмоль/л; 6-12 лет – 40-60 мкмоль/л; старше 12 лет – 44-88 мкмоль/л [11].

Статистический анализ проведен с использованием стандартного статистического пакета прикладного программного обеспечения STATISTICA 6.0. При сравнении трех групп использовали Н-критерий Краскела-Уоллиса. Если данный критерий позволял выявлять различия между группами, дополнительно проводились сравнения двух групп с помощью U-критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Связь между переменными оценивали с помощью коэффициентов ранговой корреляции р-Спирмена и  $\tau$ -Кендалла, корреляционные связи считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для выборок с распределением, отличным от нормального, определяли медиану (Me) и интерквартильный размах (Lq – нижняя квартиль, Uq – верхняя квартиль).

### Результаты и обсуждение

Все пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа (n=71) – отсутствие клинико-лабораторных признаков ОПП; 2-я группа (n=63) – транзиторные нарушения: пациенты с жалобами на отсутствие диуреза более 6 часов и/или с кратковременным повышением уровня мочевины и/или креатинина в сыворотке крови выше возрастной нормы; 3-я группа (n=13) – пациенты с диагнозом ОПН или тубулоинтерстициальный нефрит.

Группы статистически значимо не различались по полу, возрасту, этиологии ОКИ и дню поступления в стационар от момента заболевания ( $p > 0,05$ ). Средний возраст всех пациентов составил  $3,54 \pm 3,93$  лет. Самому младшему пациенту был один месяц, старшему – 15 лет.

Клиническая характеристика и показатели гемограммы детей с ОКИ представлены в таблице 1.

**Таблица 1.** – Показатели лихорадки, кратности рвоты, стула, лейкоцитов крови у детей с ОКИ (Me; Lq; Uq)

Показатель	Me Lq Uq	Группы			p
		1 (n=71)	2 (n=63)	3 (n=13)	
Лихорадка (°C)	Me	38,2	38,5	38,0	$p_{1-2}=0,1380$ $p_{1-3}=0,2492$ $p_{2-3}=0,0377$
	Lq	37,4	37,0	37,0	
	Uq	39,0	39,0	38,5	
Рвота (количество)	Me	1,0	4,0	0,0	$p_{1-2}=0,0057$ $p_{1-3}=0,4351$ $p_{2-3}=0,0288$
	Lq	0,0	2,0	0,0	
	Uq	5,0	6,0	3,0	
Стул (количество)	Me	5,0	5,0	10,0	$p_{1-2}=0,5545$ $p_{1-3}=0,0566$ $p_{2-3}=0,1008$
	Lq	5,0	5,0	5,0	
	Uq	10,0	10,0	10,0	
Лейкоциты в крови ( $\times 10^9$ )	Me	9,0	9,2	11,9	$p_{1-2}=0,2015$ $p_{1-3}=0,0969$ $p_{2-3}=0,1240$
	Lq	6,4	6,7	9,5	
	Uq	12,2	15,9	22,1	

Примечание: p – достоверность различий ( $p < 0,05$ ), U-критерий Манна-Уитни

Исследовательские группы не отличались по характеру таких проявлений ОКИ, как высота лихорадки и частота стула ( $p > 0,05$ ). У детей во 2-й группе кратность рвоты была выше, чем у детей в других группах ( $p < 0,05$ ).

У 67 детей (45,6%) этиология ОКИ не была уточнена. У 15 детей (10,2%) подтверждена ОКИ вирусной этиологии (ротавирусы и др.), у 58 детей (39,5%) – сальмонеллез, у 7 (4,7%) – ОКИ другой бактериальной этиологии (кампилобактер, протей, стафилококк).

У 131 (89,1%) пациента с ОКИ состояние при поступлении в стационар было оценено врачами приемного отделения как среднетяжелое, у 16 (10,9%) – тяжелое. Тяжесть была обусловлена проявлениями ОКИ: выраженный эксикоз, токсикоз, многократная рвота и диарея, выраженность интоксикационного синдрома. Пациенты с тяжелым течением ОКИ были госпитализированы в отделение интенсивной терапии.

Среди 16 пациентов с тяжелой формой ОКИ у 11 (68,7%) клинико-лабораторные данные позволили диагностировать ОПП. У 5 пациентов с тяжелой формой ОКИ отмечено лишь кратковременное снижение диуреза, традиционные биохимические показатели были в пределах нормы, что позволило отнести их ко 2-й группе с транзиторными нарушениями. У двоих пациентов из 3-й группы состояние при поступлении было оценено как среднетяжелое, а патология со стороны почек выявлена только после лабораторного обследования (тубулоинтерстициальный нефрит).

При сравнении таких показателей, как мочевина, креатинин и GSH в трех группах одновременно с помощью теста Н-Краскела-Уоллиса, установлено, что между сравниваемыми группами выявлены статистически значимые различия: мочевина- $H=60,06$ ,  $p=0,0000$ ; креатинин- $H=48,39$ ;  $p=0,0000$ ; GSH- $H=99,91$ ;  $p=0,0000$  ( $df=2$  для всех тестов). При сравнении таких показателей, как ДК и МДА, в группах с помощью теста Н-Краскела-Уоллиса установлено, что между тремя группами статистически значимые различия не выявлены: ДК- $H=1,39$ ,  $p=0,4989$ ; МДА- $H=0,53$ ;  $p=0,7647$  ( $df=2$  для всех тестов).

При проведении сравнения попарно в исследовательских группах установлено, что показатели мочевины, креатинина и GSH в группах статистически значимо различаются ( $p < 0,05$ ).

Статистические показатели мочевины и креатинина сыворотки крови детей представлены в таблице 2.

**Таблица 2.** – Показатели мочевины и креатинина сыворотки крови у детей с ОКИ (Me; Lq; Uq)

Показатель	Статистические показатели	Группы			p
		1 (n=71)	2 (n=63)	3 (n=13)	
Мочевина (ммоль/л)	Me	4,3	6,9	10,7	$p_{1-2}=0,0000$ $p_{1-3}=0,0000$ $p_{2-3}=0,0036$
	Lq	3,8	5,3	8,3	
	Uq	5,4	7,8	12,9	
Креатинин (мкмоль/л)	Me	54,00	68,3	108,0	$p_{1-2}=0,0000$ $p_{1-3}=0,0000$ $p_{2-3}=0,0034$
	Lq	48,7	59,0	82,9	
	Uq	61,0	83,0	131,4	

Примечание: p – достоверность различий ( $p < 0,05$ ), U-критерий Манна-Уитни

Как видно из таблицы 2, самые высокие цифры мочевины и креатинина были у детей в 3-й группе.

Статистическая характеристика GSH в группах детей при ОКИ представлена на рисунке 1.

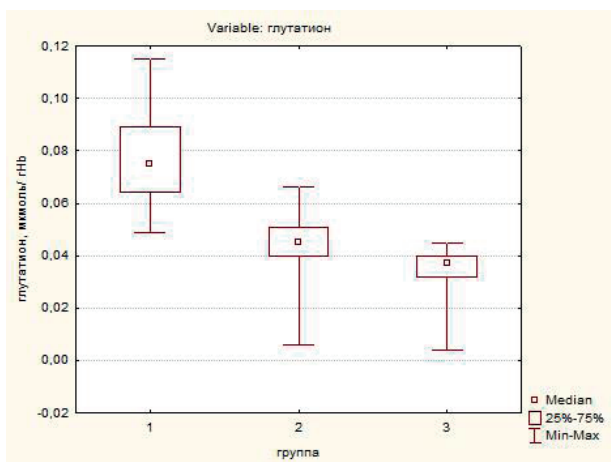


Рисунок 1. – Показатели GSH у детей в сравниваемых группах ОКИ

Как видно из рисунка 2, в 1-й группе медиана GSH составила 0,075 (0,064; 0,089), во 2-й группе – 0,045 (0,040; 0,051), в 3-й группе – 0,037 (0,032; 0,040). При сравнении данного показателя в группах определялась статистически значимая разница ( $p_{1-2} = 0,0000$ ;  $p_{1-3} = 0,0000$ ,  $p_{2-3} = 0,0059$ ). Как видно, самые низкие показатели GSH отмечены у пациентов 3-й группы.

Таким образом, показатель уровня GSH проявил себя как высокоинформативный тест, отражающий тяжесть ОПП.

Статистическая характеристика ДК и МДА в группах представлена на рисунках 2 и 3.

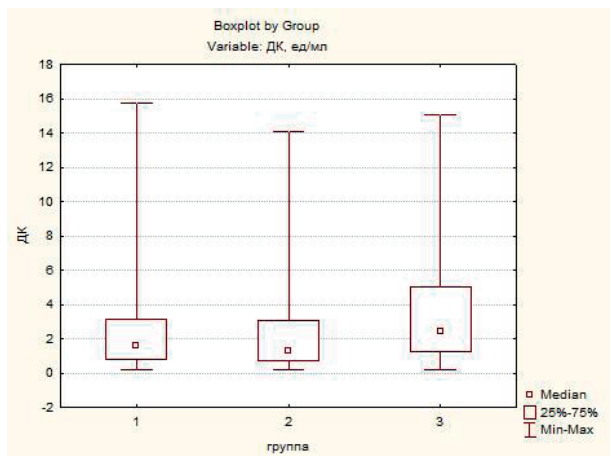


Рисунок 2. – Показатели ДК у детей в сравниваемых группах ОКИ

Как видно из рисунка 2, в 1-й группе медиана ДК составила 1,56 (0,8; 3,14), во 2-й группе – 1,32 (0,74; 3,04), в 3-й группе – 2,4 (1,28; 5,0). При сравнении данного показателя в группах не выявлено статистически значимой разницы ( $p_{1-2} = 0,6197$ ;  $p_{1-3} = 0,3939$ ,  $p_{2-3} = 0,2327$ ).

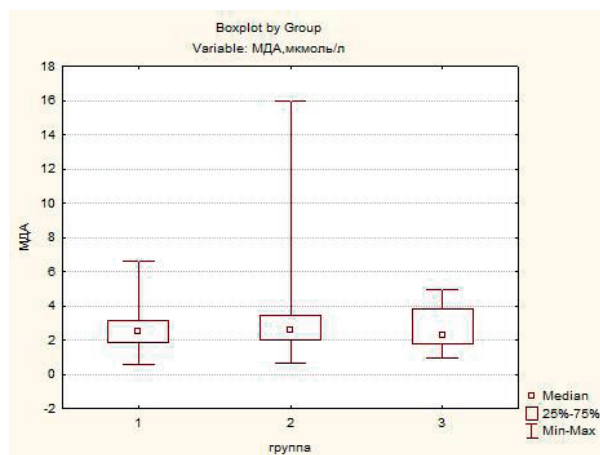


Рисунок 3. – Показатели МДА у детей в сравниваемых группах ОКИ

Как видно из рисунка 3, в 1-й группе медиана МДА составила 2,47 (1,84; 3,1), во 2-й группе – 2,61 (1,99; 3,45), в 3-й группе – 2,26 (1,77; 3,81). При сравнении данного показателя в группах не выявлено статистически значимой разницы ( $p_{1-2} = 0,5148$ ;  $p_{1-3} = 0,9314$ ,  $p_{2-3} = 0,5923$ ).

При проведении корреляционного анализа между показателями ДК, как одного из важных тестов стабилизации биологических мембран, с другими клинико-лабораторными данными не выявлено взаимосвязи. Одновременно обнаружена слабая корреляционная связь между показателем МДА и высотой лихорадки у детей (Sperman Rank Order +0,26;  $p < 0,05$ ), кратностью рвоты (Sperman Rank Order +0,20;  $p < 0,05$ ) и количеством нейтрофильных лейкоцитов в периферической крови (Sperman Rank Order +0,24;  $p < 0,05$ ), что подтверждало активизацию процессов липопероксидации в организме в целом.

К сожалению, в оценке тяжести ОПП показатели ДК и МДА у детей с ОКИ оказались низкоинформативными.

При проведении корреляционного анализа между показателями GSH и такими проявлениями ОКИ, как высота лихорадки, кратность рвоты, стула, день поступления в стационар, показатели гемограммы, не выявлено взаимосвязи. С другой стороны, обнаружена прямая корреляционная связь между показателем GSH и диурезом (Kendall Tau Correlations +0,56;  $p < 0,05$ ) и обратная корреляционная связь с показателями мочевины (Sperman Rank Order -0,54;  $p < 0,05$ ), креатинина (Sperman Rank Order -0,51;  $p < 0,05$ ).

### Выводы

1. Показатель GSH в крови, отражающий состояние антиоксидантного потенциала в организме, может быть использован в качестве дополнительного прогностического критерия оценки тяжести ОПП у детей с ОКИ.

2. Показатели ДК и МДА, характеризующие прооксидантный потенциал, не имеют диагностической ценности при оценке тяжести ОПП у детей с ОКИ.

## Литература

1. Плоскирева, А. А. Возможна ли респираторная форма ротавирусной инфекции? / А. А. Плоскирева, А. В. Горелов // *Инфекционные болезни*. – 2016. – Т. 14, № 3. – С. 22-30.
2. Причины и лечение *острой* почечной недостаточности у детей / О. И. Андриянова [и др.] // *Общая реаниматология*. – 2007. – Т. 3, № 4. – С. 70-75.
3. Якубцевич, Р. Э. Современные подходы к оценке острого повреждения почек (классификация, диагностика). Часть 1. / Р. Э. Якубцевич, В. В. Спас, П. П. Протасевич // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2016. – № 2. – С. 22-26.
4. Касымов, И. А. Клинико-иммунологические аспекты сальмонеллеза typhimurium у детей / И. А. Касымов, Г. М. Шарапова // *Инфекционные болезни*. – 2011. – Т. 9, № 1. – С. 42-46.
5. Морфологическая характеристика инфекционно-токсической нефропатии у крыс / И. В. Парфенчик [и др.] // *Новости медико-биологических наук*. – 2015. – Т. 11, № 1. – С. 52-57.
6. Маржохова, М. Ю. Некоторые показатели синдрома интоксикации при острых кишечных инфекциях / М. Ю. Маржохова, М. А. Башиева, Ж. М. Желихажева // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. – 2008. – № 6. – С. 39-42.
7. Современные представления об антиоксидантной роли глутатиона и глутатионзависимых ферментов / Е. В. Калинина [и др.] // *Вестник Российской академии наук*. – 2010. – № 3. – С. 56-64.
8. Sedlak, J. Estimation of total, protein-bound, and non-protein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent / J. Sedlak, R. H. Lindsay // *Anal. Biochem.* – 1968. – Vol. 25. – P. 192-205.
9. Гаврилов, В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // *Лабораторное дело*. – 1983. – № 3. – С. 33-36.
10. Камышников, В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – 2-е изд. – Минск : Беларусь, 2002. – Т. 2. – 462 с.
11. Хлебовец, Н. И. Актуальные вопросы детской нефрологии : учеб.-метод. пособие / Н. И. Хлебовец, Н. С. Парамонова. – Гродно : ГрГМУ, 2012. – 168 с.

## References

1. Ploskireva, A. A. Vozmozhna li respiratornaja forma rotavirusnoj infekcii? / A. A. Ploskireva, A. V. Gorelov // *Infekcionnye bolezni*. – 2016. – T. 14, № 3. – S. 22-30. (Russian)
2. Prichiny i lechenie ostroj pochechnoj nedostatochnosti u detej / O. I. Andrijanova [i dr.] // *Obshhaja reanimatologija*. – 2007. – T. 3, № 4. – S. 70-75. (Russian)
3. Jakubcevic, R. Je. Sovremennye podhody k ocenke ostrogo povrezhdenija pochek (klassifikacija, diagnostika). Chast' 1. / R. Je. Jakubcevic, V. V. Spas, P. P. Protasevich // *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. – 2016. – № 2. – S. 22-26. (Russian)
4. Kasymov, I. A. Kliniko-immunologicheskie aspekty sal'monelleza typhimurium u detej / I. A. Kasymov, G. M. Sharapova // *Infekcionnye bolezni*. – 2011. – T. 9, № 1. – S. 42-46. (Russian)
5. Morfologicheskaja harakteristika infekcionno-toksicheskoj nefropatii u krysov / I. V. Parfenchik [i dr.] // *Novosti mediko-biologicheskikh nauk*. – 2015. – T. 11, № 1. – S. 52-57. (Russian)
6. Marzhohova, M. Ju. Nekotorye pokazateli sindroma intoksikacii pri ostryh kishhechnyh infekcijah / M. Ju. Marzhohova, M. A. Bashieva, Zh. M. Zhelihazheva // *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni*. – 2008. – № 6. – S. 39-42. (Russian)
7. Sovremennye predstavlenija ob antioksidantnoj roli glutaciona i glutacionzavisimyh fermentov / E. V. Kalinina [i dr.] // *Vestnik Rossijskoj akademii nauk*. – 2010. – № 3. – S. 56-64. (Russian)
8. Sedlak, J. Estimation of total, protein-bound, and non-protein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent / J. Sedlak, R. H. Lindsay // *Anal. Biochem.* – 1968. – Vol. 25. – P. 192-205.
9. Gavrilov, V. B. Spektrofotometricheskoe opredelenie soderzhanija gidroperekisej lipidov v plazme krovi / V. B. Gavrilov, M. I. Mishkorudnaja // *Laboratornoe delo*. – 1983. – № 3. – S. 33-36. (Russian)
10. Kamyshnikov, V. S. Spravochnik po kliniko-biohimicheskoj laboratornoj diagnostike / V. S. Kamyshnikov. – 2-e izd. – Minsk : Belarus', 2002. – T. 2. – 462 s. (Russian)
11. Hlebovec, N. I. Aktual'nye voprosy detskoj nefrologii / N. I. Hlebovec, N. S. Paramonova. – Grodno : GrGMU, 2012. – 168 s. (Russian)

## INDICATORS OF PRO- AND ANTIOXIDANT SYSTEM IN ACUTE INTESTINAL INFECTIONS IN CHILDREN

Parfenchyk I. V.

Educational Institution "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus

*Background.* The endogenous glutathione system in the human body provides antioxidant homeostasis that protects biological membranes from various damaging factors.

*The purpose of research:* to establish the role of reduced glutathione (GSH) as a prognostic criterion of acute kidney injury (AKI) in children with acute intestinal infections (AII).

*Material and methods.* A total of 147 children (mean age 3.5 years) with AII were divided into 3 groups according to the severity of acute kidney injury: the 1st – no acute kidney injury, the 2nd – transient disturbances, the 3rd – severe acute kidney injury.

*Results.* Statistically significant differences in GSH levels in the compared groups ( $p < 0.05$ ) were established. The lowest values were observed in the third group of patients with severe acute kidney injury.

*Conclusion.* Monitoring of blood GSH levels in children with AII can be used as a diagnostic criterion of acute kidney injury. Children with AII having a low content of GSH in the blood are recommended to include antioxidants into initial therapy.

**Keywords:** acute intestinal infections, children, diagnostics, reduced glutathione, acute kidney injury.

Поступила: 05.01.2017

Отрецензирована: 29.03.2017



**Педиатрия** : учеб.-метод. пособие для студ. учреждений высш. образования, обучающихся по специальности 1-79 01 01 "Лечебное дело" : рекомендовано УМО по высш. мед., фармацевт. образованию Респ. Беларусь / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УО "Гродн. гос. мед. ун-т", 1-я каф. детских болезней ; [Н. А. Максимович и др. ; под общ. ред. Н. А. Максимовича]. – Гродно : ГрГМУ, 2016. – 453 с. : табл. – Библиогр. в начале занятий. – ISBN 978-985-558-749-2.

Учебно-методическое пособие к занятиям по педиатрии включает вопросы к практическим занятиям с блоком информации, итоговые тесты и приложения. Разработано в соответствии с учебной программой субординатуры и предназначено для студентов 6 курса факультета иностранных учащихся с русским языком обучения, а также может быть использовано для их обучения на русском языке в клинической ординатуре, аспирантуре и интернатуре.