

Functional condition of local immunity in different variants of clinical course of acute intestinal infection of *Klebsiella* etiology in one-year-old children

A. I. Mostyuk, *A. V. Prokopiv, H. N. Karmazina

Department of Pediatric Infectious Diseases, Danylo Halytsky National Medical University of Lviv, Ukraine

*Corresponding author: ovprokopiv@ukr.net. Manuscript received June 24, 2014; accepted October 06, 2014

Abstract

Background: Determinacy of different variants of clinical course of the disease with functional condition of local mechanisms of immunological defence in one-year-old children in acute intestinal infections of *Klebsiella* etiology has been studied based on dynamics of the contents of secretory IgA in corpopiltrate. The diagnosis of acute intestinal klebsiellosis was confirmed with the results of bacteriological (repeated, at least twice, isolation of *Kl. pneumonia* from faeces in concentration 10^6 and more CFU/g) and the results of special immunological investigation (detection of antibodies in blood serum against *Kl. pneumonia* strains, isolated from faeces).

Material and methods: Two groups of comparison have been formed for the study of relation between different variants of clinical course of acute intestinal klebsiellosis and functional condition of local immunity: the 1st group with acute cyclic and the 2nd group with continuous course of the disease.

Results: It has been established that on admission to inpatient department (1-3 days of the disease onset) contents of secretory IgA in corpopiltrate markedly exceed analogous indices in healthy children, but do not differ. However, on further stages of dynamic monitoring in unhealthy groups a considerable difference of analysed indices was observed. Thus, in patients from the first group a marked increase in contents of secretory IgA, persistent on further stages of monitoring, in comparison with initial data was observed on the 4-5th days of treatment. Such type of reaction of local mechanisms of immunological defence indicates acute cyclic course of the disease. This type of reaction of local mechanisms of immunological defence clinically corresponds to cyclic course of the disease. In patients from the 2nd group in continuous course of the disease, a reliable increase in secretory IgA in comparison with initial data occurs only on the 8-10th days.

Conclusion: Thus, initial indices of the contents of secretory IgA in corpopiltrate in acute intestinal klebsiellosis in one-year-old children are not informative for prognosis of further course of the disease. It is expedient to detect this index starting from the 4-5th days of treatment.

Key words: acute intestinal infections, infant, *Klebsiella*, local immunity.

Функциональное состояние локального иммунитета при разных вариантах клинического течения острой кишечной инфекции клебсиеллезной этиологии у детей первого года жизни

Введение

В течение последних десятилетий в Украине, на фоне стабильно высоких показателей заболеваемости острыми кишечными инфекциями (ОКИ), неуклонно расширяется этиологическая структура этих заболеваний. Среди возбудителей ОКИ привлекает внимание условно-патогенные бактерии (УПБ) семейства *Klebsiella* (*Kl.*), в частности *Kl. pneumoniae*. Взгляды клиницистов о возможной этиологической причастности *Kl. pneumoniae* к развитию острых диарейных заболеваний, особенно у детей первого года жизни, являются дискуссионными, хотя повреждающее действие этих бактерий убедительно подтверждено многочисленными лабораторными [1, 2, 3], экспериментальными [4] и клиническими исследованиями.

По данным публикаций последних десятилетий, нет органа, из которого при наличии патологического процесса не выделялась бы *Kl. pneumoniae* [5]. Речь идет в частности о клебсиеллезных воспалительных процессах мочевыделительной системы [6]. Особое внимание привлекают генерализованные формы клебсиеллезной инфекции [7] с формированием гнойно-воспалительных очагов: некротического фасциита [8], абсцесса печени [9]. Тяжелые формы клебсиеллезной инфекции разной

локализации развиваются преимущественно на отягощенном преморбидном фоне.

У детей раннего возраста, особенно первого года жизни, склонность к заболеваемости ОКИ проявляется высокой вероятностью формирования эпидемических вспышек, включая внутрибольничные [10, 11], значительной частотой развития тяжелых форм болезни. Это обусловлено, в частности, незрелостью иммунологических механизмов защиты, как на системном, так и локальном уровнях. Последний осуществляется главным образом секреторными иммуноглобулинами класса А (SIgA). Можно предположить, что между разными вариантами клинического течения ОКИ клебсиеллезной этиологии и содержанием SIgA местного действия существует взаимосвязь.

Цель исследования – изучить детерминированность вариантов клинического течения острых кишечных инфекций клебсиеллезной этиологии у детей первого года жизни функциональным состоянием локальных механизмов иммунологической защиты за данными динамики показателей содержания SIgA в копрофильтратах.

Материал и методы

Обследовано 93 ребёнка первого года жизни, больных ОКИ клебсиеллезной этиологии, находившихся на

стационарном лечении в Львовской областной клинической инфекционной больнице в течение 2007-2013 годов. Для верификации диагноза острого кишечного клебсиеллеза (ОКК) в динамике болезни проводились нижеперечисленные исследования: повторные посе- вы испражнений на патогенную и условно-патогенную флору; определение антигенов рота-, норо-, адено- и астровирусов; выявление в сыворотке крови специфических антител к антигенным субстанциям выделенных из испражнений штаммов *Kl. pneumoniae* в реакции агглютинации (РА).

В динамике болезни проводились общепринятые лабораторные исследования: гемограмма, общий анализ мочи, копроскопические исследования испражнений. Для оценки характера обезвоживания руководствовались показателями ионограммы. Контрольные показатели определены у 15 здоровых детей первого года жизни.

Для оценки состояния локального иммунитета определяли содержание SIgA в копрофильтратах в динамике болезни методом ИФА („Вектор-Бест”, Россия).

Результаты и их обсуждение

Необходимыми критериями констатации этиологической причастности *Kl. pneumoniae* к острым диарейным заболеваниям у 93 детей первого года жизни были: повторное, не менее 2-х кратное, выделение этих бактерий из испражнений в концентрациях 10^6 и более КОЕ/г в периодах максимальной манифестации клинических симптомов болезни; отрицательные результаты посевов испражнений на патогенную, а в диагностически значимых концентрациях и другую условно-патогенную бактериальную флору; отсутствие антигенов рота-, норо-, адено- и астровирусов в испражнениях. Кроме вышеизложенного, у всех больных диагноз ОКК подтвержден положительной РА с аутоштаммом возбудителя болезни в титрах 1:8 и более. При этом у 69,9% больных констатировано нарастание титра аутоантител в динамике болезни. Низкие титры аутоантител, как и отсутствие нарастания их титров в динамике болезни, не считаем параклиническим тестом исключения этиологической причастности *Kl. pneumoniae* к ОКК, поскольку эти бактерии обладают слабой иммуногенностью.

Выполнение задач, поставленных целью нашей работы, базируется на результатах обследования больных среднетяжелой формой ОКК. Именно эта клиническая форма болезни преобладала у детей, поступивших в инфекционную клинику в течение периода наших наблюдений.

Для изучения функционального состояния локального иммунитета при разных вариантах клинического течения среднетяжелой формы ОКК сформированы 2 группы сопоставления. У 59 больных (I группа) наблюдалось острое циклическое течение болезни, у 34 больных (II группа) – затяжное.

Острый кишечный клебсиеллез средней степени тяжести развивался преимущественно на отягощенном

преморбидном фоне: недоношенность, патология перинатального периода, искусственное и раннее смешанное вскармливание, гипотрофия, анемия. У преобладающего большинства больных наблюдалось сочетание двух или большего количества отягощающих факторов.

Развитию ОКК у 62,7% больных I группы и 58,8% больных II группы ($p > 0,05$) предшествовали заболевания, по поводу которых они лечились стационарно. В инфекционную клинику эти больные поступали в разные времена года. Отсутствовало характерное для ОКИ летне-осеннее сезонное распределение заболеваемости, что может быть обусловлено преимущественной реализацией контактного пути передачи инфекции.

Острое начало ОКК констатировано у 81,4% больных I группы и 79,4% больных II группы ($p > 0,05$), постепенное – соответственно у 18,6% I группы больных и 20,6% больных II группы ($p > 0,05$). При остром начале болезни наблюдались умеренные симптомы общей интоксикации (слабость, повышение температуры тела до $37,5-38,9^{\circ}\text{C}$) и диспепсические проявления (рвота, диарея), достигая максимальной степени выраженности уже к концу первых суток, при постепенном – спустя 2-4 дня от начала заболевания.

В зависимости от потерь жидкости с рвотными массами и испражнениями, продолжительности и степени повышения температуры тела развивалось обезвоживание разной степени.

У 63,4% (59 из 93) больных наблюдалось обезвоживание I степени. При этом у 71,1% (42 из 59) больных определялись четкие клинические симптомы гипертонического типа обезвоживания: жажда, сухость слизистых оболочек, умеренное западание глазных яблок. Кроме того, отмечался характерный для гипертонического типа обезвоживания диссонанс клинических симптомов и показателей ионограммы: сухость слизистых оболочек при отсутствии западания большого родничка. Средние показатели гипернатриемии достоверно превышали контрольные, составив $(157,3 \pm 3,1 \text{ ммоль/л}; p < 0,05)$.

В отличие от гипертонического типа обезвоживания, при гипотоническом, несмотря на значительную (6-9%) потерю массы тела, слизистые оболочки, даже кожа, были влажными. При этом параклинически констатировано достоверное снижение содержания натрия в сыворотке крови ($126,4 \pm 2,7 \text{ ммоль/л}; p < 0,05$), сошедшее с гипокалиемией ($2,8 \pm 0,3 \text{ ммоль/л}; p < 0,05$).

Следует отметить, что за комплексом клинико-эпидемиологических данных и результатов исходных показателей параклинических исследований выделенные группы сопоставления достоверно не отличались.

Оценка функционального состояния локального иммунитета при ОКК проведена за данными динамики содержания в копрофильтратах димерного SIgA, устойчивого к действию протеолитических ферментов кишечного содержимого. Динамика показателей содержания димерного SIgA в копрофильтратах у больных ОКК при

разных вариантах клинического течения болезни представлена в таблице 1.

Таблица 1

Содержание SIgA в копрофильтратах на разных этапах динамических наблюдений при остром циклическом и затяжном течении среднетяжелой формы ОКК

Варианты клинического течения ОКК	Содержание SIgA в копрофильтратах, г/л, (M ± m)		
	При поступлении в стационар	Последовательные дни лечения	
		4-5	8-10
Острый циклический (I группа), n = 59	0,29 ± 0,06*	0,45 ± 0,04**	0,61 ± 0,07***
Затяжной (II группа), n = 34	0,25 ± 0,04*	0,28 ± 0,02*	0,47 ± 0,09***
Здоровые дети, n = 15	0,043 ± 0,005		

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с показателями здоровых детей, ** – различия достоверны по сравнению с предыдущим исследованием, *** – различия достоверны по сравнению с исходными показателями.

Из представленных в таблице данных следует, что при ОКК, независимо от варианта дальнейшего течения болезни, при поступлении в стационар (1-3 день болезни), наблюдается достоверное, по сравнению с показателями здоровых детей, повышение содержания SIgA в копрофильтратах. Это отражает характерный для ОКК ранний локальный иммунный ответ, обусловленный антигенным воздействием – возбудителем болезни. Следствием этого процесса является усиление синтеза плазматическими клетками слизистой оболочки кишечника мономерных иммуноглобулинов класса А (IgA) и достаточной продукцией энтероцитами свободного секреторного компонента – обязательных составляющих димерного IgA, устойчивого к действию протеолитических ферментов кишечного содержимого.

Однако, уже в последующие дни у больных групп сопоставления констатируется существенная разница этих показателей. Так, у больных I группы уже на 4-5 день лечения наблюдается достоверное повышение содержания SIgA в копрофильтратах по сравнению с исходными показателями. Такой тип реагирования локальных механизмов иммунологической защиты свойственный острому циклическому течению болезни. Указанная динамика повышения содержания SIgA в копрофильтратах характеризуется стойкостью, сохраняясь даже на этапе ранней реконвалесценции и прогностически благоприятна относительно формирования острого циклического течения болезни. Однако, у больных II группы, то есть при затяжном течении ОКК, до-

стоверное повышение содержания SIgA в копрофильтратах, по сравнению с исходными данными, наступает только на 8-10 день лечения. Это свидетельствует о слабом и замедленном типе реагирования локального иммунитета. Вышеизложенное подтверждает целесообразность динамического определения содержания в копрофильтратах SIgA для прогнозирования вариантов клинического течения болезни и применения адекватного комплекса коррекционных мероприятий.

Выводы

1. У детей первого года жизни острая кишечная инфекция, вызванная *Kl. pneumoniae*, как при развитии острого циклического, так и затяжного течения болезни, сопровождается ранним локальным иммунным ответом, проявляющимся достоверным повышением содержания в копрофильтратах SIgA. Достоверной разницы между степенью начального повышения содержания в копрофильтратах SIgA при разных вариантах клинического течения болезни не выявлено.

2. Несмотря на отсутствие достоверной разницы между исходными показателями степени повышения содержания в копрофильтратах SIgA, при разных вариантах течения ОКК, в динамике болезни выявлены различные типы реагирования локального иммунитета.

3. При сильном и быстром типе реагирования локальных механизмов иммунологической защиты уже на 4-5 день лечения констатируется достоверное повышение содержания в копрофильтратах SIgA по сравнению с исходными данными, стойко удерживающееся в динамике болезни, включая период ранней реконвалесценции. Указанной динамике показателей локального иммунитета клинически соответствует острое циклическое течение болезни.

4. При слабом и замедленном типе реагирования локального иммунитета только на 8-10 день лечения наступает повышение содержания в копрофильтратах SIgA по сравнению с исходными данными. Клинически этому типу локальной иммунологической защиты соответствует затяжное (непрерывное или рецидивирующее) течение ОКК.

References

1. Boyko OV. Biologicheskie svoystva vnutribolnichnykh shtamov *Klebsiella pneumoniae* [Biological properties intrahospital strains *Klebsiella pneumoniae*]. *Klinicheskaya i laboratornaya diagnostika [Clinical and laboratory diagnostic]*. 2006;8:45-49.
2. Voyushin KE. Sekretiruemye beloksoderzhaschie antigeny *Klebsiella pneumoniae* v sisteme adaptivnogo immuniteta [Protein-containing antigens of *Klebsiella pneumoniae* that are secreted in the system of active immunity]. *Zhurnal mikrobiologii epidemiologii infektologii [Magazine of microbiology epidemiology infektologii]*. 2006;1:51-56.
3. Trishyn AV, Zhdanovich MYH, Savvateeva LV. Proteaznaya aktivnost *Klebsiella pneumoniae* razlichnoy virulentnosti [Protease activity of *Klebsiella pneumoniae* of different activity]. *Zhurnal mikrobiologii epidemiologii infektologii [Magazine of microbiology epidemiology infektologii]*. 2004;4:7-11.
4. Bondarenko VM, Potaturkina-Nesterova NI, Yakushenko OYA. Eksperimentalnaya model kischechnogo klebsielloza [Experimental model of intestinal klebsiellosis]. *Zhurnal mikrobiologii epidemiologii infektologii [Magazine of microbiology epidemiology infektologii]*. 1998;1:3-6.

5. Krasnogolovets VN, Kiselova BS. Klebsieleznye infektsii [Klebsiellosis infections]. M.: Meditsina, 1996:256.
6. Lyulko OV, Shostakovich-Koretska LK, Pavlyuk SO. Urazhennyya nurok pry kyshkoviy infektsii salmoneloznoi etiologii [Renal impairment in case of intestinal infection of *Salmonella* and *Klebsiella* origin]. *Urologiya [Urology]*. 2000;1:33-37.
7. Chuang YC, Lee MF, Yu WL. Mycotic aneurysm caused by hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae* serotype K54 with sequence type 29: an emerging threat. *Infection*. 2013; 41:1041.
8. Cheng NC, Yu YC, Tai HC, et al. Recent trend of necrotizing fasciitis in Taiwan: focus on monomicrobial *Klebsiella pneumoniae* necrotizing fasciitis. *Clin Infect Dis*. 2012;55:930.
9. Lederman ER, Crum NF. Pyogenic liver abscess with a focus on *Klebsiella pneumoniae* as a primary pathogen: an emerging disease with unique clinical characteristics. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:322.
10. Cartelle M, del Mar Tomas M, Pertega S, et al. Risk factors for colonisation and infection in a hospital outbreak caused by a strain of *Klebsiella pneumoniae* with reduced susceptibility to expanded-spectrum cephalosporines. *J Clin Microbiol*. 2004;42:4242
11. Gaynes R, Edwards JR. National Nosocomial Infections Surveillance System. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis*. 2005;41:848.