

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ВИРУСНЫХ ДИАРЕЙ У ВЗРОСЛЫХ

Н.В. Епифанцева

Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Comparative clinical and epidemiological characteristics and cytokine profile of viral diarrhea in adults

N.V. Epifantseva

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

### Резюме

*Цель:* определить клинико-эпидемиологические особенности и показатели цитокинового профиля у пациентов с вирусными диареями среди взрослого населения, установить влияние медиаторов воспаления на течение заболевания.

*Материалы и методы:* нами был проведен анализ карт стационарного больного, а также исследование сыворотки крови пациентов с диагнозом «Вирусная диарея». Опытную группу составили 29 пациентов в возрасте  $23,2 \pm 8,4$  лет, с равным распределением среди мужчин и женщин. В 1 опытную группу вошли 22 больных с норовирусной инфекцией, 2 группу сравнения составили 7 человек с ротавирусным гастроэнтеритом. Контрольную группу составили 20 соматически здоровых людей соответствующего возраста ( $23,3 \pm 1,4$ ). Определение концентрации провоспалительных, противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови проводили методом ИФА с использованием реактивов ООО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Статистическая обработка полученных данных осуществлялась при помощи электронных программ Microsoft Excel 2010, Statistica 6,0 с определением статистической значимости различий при достигнутом уровне значимости  $p \leq 0,05$  с использованием критерия Манна – Уитни (*U*-тест). При расчете корреляционных связей использовали коэффициент Спирмена,  $r = -1+1$  ( $r = 0-0,3$  – слабая связь,  $r = 0,3-0,7$  – связь средней силы,  $r = 0,7-1$  – сильная связь; «+» – прямая связь, «-» – обратная связь). Оценка распределения признаков проводилась с помощью критерия Шапиро – Уилкса *W*.

*Результаты:* в процессе работы установлено преобладание норовирусной инфекции среди взрослых пациентов с вирусными диареями. Среди путей инфицирования преобладали пищевая и водный путь, контактно-бытовой отмечался преимущественно при уходе за больными кишечной инфекцией детьми. В клинической картине у всех пациентов отмечался умеренно выраженный интоксикационный синдром. При ротавирусной инфекции определялся катаральный и выраженный гастроэнтеритический синдромы, в то время как для норовирусного гастроэнтерита катаральный синдром был не характерен, а также у пациентов отмечалась склонность к запорам. При оценке цитокинового статуса установлено, независимо от этиологического фак-

### Abstract

*The aim of the work is to determine the clinical and epidemiological features and indicators of the cytokine profile in patients with viral diarrhea in the adult population, to establish the influence of inflammatory mediators on the course of the disease.*

*Materials and methods-* we analyzed the patient's hospital records, as well as the blood serum of patients diagnosed with viral diarrhea. The experimental group consisted of 29 patients aged  $23,2 \pm 8,4$ , with an equal distribution among men and women. The 1 experimental group included 22 patients with norovirus infection, the 2 comparison group consisted of 7 people with rotavirus gastroenteritis. The control group consisted of 20 somatically healthy people of the appropriate age ( $23,3 \pm 1,4$ ). The concentration of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in blood serum was determined by ELISA using reagents from Vector-best LLC (Novosibirsk). Statistical processing of the obtained data was carried out using electronic programs Microsoft Excel 2010, Statistica 6.0, with the determination of the statistical significance of differences at the achieved significance level  $p \leq 0.05$  using the Mann – Whitney test (*U*-test). When calculating correlations, we used Spearman's coefficient,  $r = -1+1$  ( $r = 0-0,3$  – weak connection,  $r = 0,3-0,7$  – medium strength connection,  $r = 0,7-1$  – strong connection; «+» – direct connection, «-» – feedback). The distribution of features was evaluated using the Shapiro – Wilkes *W* test.

*Results:* in the course of work, the prevalence of norovirus infection among adult patients with viral diarrhea was established. Among the ways of infection, the food and water routes predominated, contact and household was noted, mainly, when caring for children with intestinal infection. In the clinical picture, all patients had a moderate intoxication syndrome. With rotavirus infection, catarrhal and pronounced gastroenteritis syndromes were determined, while for norovirus gastroenteritis, catarrhal syndrome was not characteristic, and patients also had a tendency to constipation. When assessing the cytokine status, an increase in the concentration of IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10 was found, regardless of the etiological factor, at normal levels of IL-1 $\beta$  and low IL-4, as well as a strong direct dependence of the severity of feverish intoxication syndrome on the level of IL-2, IL-1 $\beta$  and IL-4. The effect of Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine production on the duration of individual syndromes and on the duration of the disease as a whole has not been established.

тора, повышение концентрации ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-10, при нормальном уровне ИЛ-1 $\beta$  и низком ИЛ-4, а также установлена сильная прямая зависимость выраженности лихорадочно-интоксикационного синдрома от уровня ИЛ-2, ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-4. При этом не установлено влияния продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов как на длительность течения отдельных синдромов, так и на продолжительность заболевания в целом.

**Заключение:** норовирусная инфекция, в отличие от ротавирусной инфекции, протекает без явного респираторно-катарального синдрома, с преобладанием интоксикации над гастроэнтеритом, в то время как при ротавирусной инфекции синдром интоксикации и гастроэнтерита выражены в равной степени. При вирусных диареях отмечается повышение ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-10, играющих немаловажную роль в развитии лихорадочно-интоксикационного синдрома и формировании противовирусной защиты.

**Ключевые слова:** ротавирус, норовирус, вирусная диарея, цитокины, интерлейкины, воспаление.

## Введение

За последние 10 лет в РФ наблюдается тенденция к росту заболеваемости острыми кишечными инфекциями (ОКИ) [1], в том числе и вирусной природы. Согласно данным зарубежных и отечественных исследований, доля вирусных диарей в этиологической структуре ОКИ варьирует от 25 до 50%. Среди выявляемых вирусных агентов ОКИ наиболее распространенными являются норо-, рота- и астровирусы [1]. Так, по данным отдельных авторов, на долю ротавирусных гастроэнтеритов среди взрослого населения в мире приходится от 3 до 40% всех кишечных расстройств [2]. Эпидемиологическими особенностями вирусных диарей являются длительное выделение возбудителя из организма больных и вирусоносителей, особенно у лиц с иммуносупрессией, реализация различных путей передачи (пищевого, водного, контактно-бытового, аэрозольного), высокая контагиозность, зима-весенняя сезонность в странах северного полушария [3]. Все это делает кишечные вирусы конкурентноспособными и дает выраженные преимущества перед другими кишечными инфекциями. В свою очередь, норовирусная инфекция может являться причиной внутрибольничных инфекций, где данному заболеванию подвержены не только пациенты, но и медицинский персонал [4]. Несмотря на широкое распространение вирусных диарей, иммунопатогенетические механизмы заболевания остаются малоизученными и представляют большой интерес. Так, известно, что в патогенезе инфекционных процессов немаловажную роль играют медиаторы воспаления, влияя на развитие, течение и исходы заболевания. Например, при инфекциях бактериальной природы отмече-

*Conclusion – norovirus infection, in contrast to rotavirus infection, occurs without an obvious respiratory catarrhal syndrome, with the predominance of intoxication over gastroenteritis, while in rotavirus infection, the syndrome of intoxication and gastroenteritis are expressed equally. In viral diarrhea, there is an increase in IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ , and IL-10, which play an important role in the development of fever-intoxication syndrome and the formation of antiviral protection.*

**Key words:** rotavirus, norovirus, viral diarrhea, cytokines, interleukins, inflammation.

но повышение уровня ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 и ИНФ- $\alpha$ , при вирусных – ФНО- $\alpha$ , ИНФ- $\alpha$  и ИНФ- $\gamma$  при низких показателях ИЛ-10, ИЛ-8 и ИЛ-6 [5, 6]. При этом ИЛ-1 изменяет реакцию макроорганизма на инфекционное воздействие [7], индуцируя экспрессию провоспалительных цитокинов, что в клинической картине проявляется выраженной симптоматикой. А ИЛ-10, являясь противовоспалительным цитокином, играет важную роль в развитии и пролиферации регуляторных Т-клеток, ограничивая воспалительные реакции Т-клеток [8, 9] и перехватывая воспалительные реакции на различных уровнях [10], что способствует завершению процесса и формированию иммунитета.

**Цель исследования** – определить клинико-эпидемиологические особенности и показатели цитокинового профиля у пациентов с вирусными диареями среди взрослого населения, а также установить влияние медиаторов воспаления на клиническую картину заболевания.

## Материалы и методы

Нами был проведен анализ карт стационарного больного, а также исследование сыворотки крови пациентов с диагнозом «Вирусная диарея». Опытную группу составили 29 пациентов в возрасте  $23,2 \pm 8,4$ , с равным распределением среди мужчин и женщин. В 1 опытную группу вошли 22 больных с норовирусной инфекцией, 2 группу сравнения составили 7 человек с ротавирусным гастроэнтеритом. Основные критерии включения пациентов в исследования: возраст от 15 до 55 лет, наличие лабораторно подтвержденной кишечной инфекции в остром периоде, отсутствие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации

Таблица 1

**Распределение путей инфицирования  
в зависимости от этиологии вирусных диарей**

Пути передачи	Вирусные диареи		Всего
	Норовирусная инфекция	Ротавирусная инфекция	
Контактный	36,4%	42,9%	39,65%
Пищевой и водный	50%	57,1%	53,55%
Неустановленный	13,6%	—	6,8%

и/или в период обострения, а также отсутствие другой острой патологии. Диагноз «Вирусная диарея» был подтвержден путем исследования кала методом ПЦР, с выделением РНК ротавируса или норовируса. Контрольную группу, сформированную методом случайной выборки, составили 20 соматически здоровых людей соответствующего возраста ( $23,3 \pm 1,4$ ). В сыворотке крови, взятой с письменного разрешения пациентов, определяли уровни цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$ ) с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск. Учет результатов проведен с помощью автоматического иммуноферментного анализатора «Personal Lab» (Италия). Статистическая обработка полученных данных осуществлялась при помощи электронных программ Microsoft Excel 2010, Statistica 6,0, с определением статистической значимости различий при достигнутом уровне значимости  $p < 0,05$  с использованием критерия Манна – Уитни (U-тест). При расчете корреляционных связей использовали коэффициент Спирмена,  $r = -1 + 1$  ( $r = 0 - 0,3$  – слабая связь,  $r = 0,3 - 0,7$  – связь средней силы,  $r = 0,7 - 1$  – сильная связь; «+» – прямая связь, «-» – обратная связь). Оценка распределения признаков проводилась с помощью критерия Шапиро – Уилкса W.

### Результаты и обсуждение

На первом этапе нашей работы мы провели отбор пациентов с характерными выраженными клиническими симптомами, у которых методом ПЦР исследовали кал на наличие РНК вирусов. В результате было выявлено 29 пациентов с вирусными диареями, из которых в 75,9% случаев была установлена норовирусная инфекция и в 24,1% – ротавирусный гастроэнтерит. Всем пациентам был выставлен диагноз: вирусная диарея норо- или ротавирусной этиологии, средней степени тяжести. При анализе путей инфицирования в 53,55% встречался водный и пищевой и в 39,65% – контактно-бытовой, данный путь регистрировался преимущественно среди ухаживающих за детьми с острой кишечной инфекцией, в том числе и неустановленной этиологии. В единичных случаях механизм инфицирования установлен не был. Если рассматривать преимущественные пути заражения в зависимости от нозологии, здесь также преобладали водный и пищевой пути (табл. 1).

В клинической картине вирусных диарей, независимо от этиологического фактора, отмечалось острое начало заболевания и наличие лихорадочно-интоксикационного синдрома, проявляющегося с первых дней заболевания фебрильной температурой ( $38,1 \pm 0,9^\circ\text{C}$ ), вялостью, слабостью, умеренными головными болями продолжительностью в среднем  $6,5 \pm 2,2$  дней. Выраженность гастроэнтеритического синдрома зависела от нозологии диареи. Так, при ротавирусном гастроэнтерите отмечалась тошнота, рвота с первых дней заболевания до 3 – 4-го дня болезни, обильный водянистый стул, без запаха и патологических примесей до 6 раз в сутки в течение 5 – 6 дней, метеоризм, грубое урчание, слышимое на расстоянии и при пальпации, схваткообразные боли в животе. Все симптомы сохранялись довольно стойко, несмотря на проводимое лечение. У больных норовирусной инфекцией данный синдром был не так ярко выражен и более кратковременный. Характерные симптомы регистрировались в среднем в течение первых 2 суток с момента заболевания, а далее у всех пациентов отмечалась склонность к запорам на фоне метеоризма и сохраняющихся болей в животе. Необходимо отметить, что катаральный синдром как характерный признак вирусных диарей был установлен только среди пациентов с ротавирусным гастроэнтеритом и проявлялся умеренной гиперемией в ротоглотке, першением в горле, сухим кашлем, в редких случаях – заложенностью носа с необильным слизистым отделяемым. При осмотре других изменений со стороны респираторного тракта не выявлено. Средняя продолжительность заболевания составила при ротавирусной инфекции  $9,2 \pm 1,4$  дня, при норовирусной –  $8,75 \pm 0,6$  (табл. 2)

Таблица 2

## Сравнительная клиническая характеристика вирусных диарей у взрослых

Симптомы	Норовирусная инфекция (n = 22)	Ротавирусная инфекция (n = 7)
Начало заболевания	Острое	Острое
Температура, последующие дни	38,1 ± 0,9, в первые 2 дня заболевания	37,8 ± 0,7
Интоксикация, дни	Умеренная, в среднем 6,5 ± 2,2 дней	37,9 ± 0,8
Катаральный синдром	Нет	Есть
Тошнота, рвота (частота, дни)	+, в первые 2 дня заболевания	+, 3–4 дня заболевания
Характер стула (частота, дни)	Обильный, водянистый, без патологических примесей до 6 раз в сутки	1–2 дня, затем склонность к запорам
Метеоризм	Выраженный, грубое урчание, схваткообразные боли в животе	5–6 дней, нормализация стула
К/д	8,75 ± 0,6	9,2 ± 1,4

В общем анализе крови при ротавирусном гастроэнтерите определялся умеренный лейкоцитоз до  $14,01 \pm 7,6$  нейтрофильного характера  $72,5 \pm 11,6$ , при норовирусной инфекции показатели варьировали в пределах нормы: общий уровень лейкоцитов  $9,55 \pm 3,4$ , нейтрофилов  $67,5 \pm 10,6$ , СОЭ оставалось в пределах нормы. В копрограмме более выраженные изменения были отмечены при ротавирусной диарее и проявлялись: 100% стеатореей, в 43% креатореей, амилореей. Наличие подобных изменений в копрограмме характерно для поражения тонкого кишечника с ускоренной эвакуацией пищи, а также при нарушении внешнесекреторной функции поджелудочной железы. Вследствие этого возможно предположить, что при ротавирусной инфекции имеет место поражение поджелудочной железы как одно из проявлений заболевания. Для норовирусной инфекции оказалось нехарактерным наличие мышечных волокон и крахмала, нейтральный жир определялся только в 33% случаев.

Клиническая картина инфекционных заболеваний зависит не только от внешних, но и от внутренних факторов. Так, важное место в развитии заболевания занимают иммунные дисфункции, от роли которых зависит течение и исход заболевания, при этом информативным является определение цитокинов. Биологическая роль этих регу-

ляторных пептидов неоспорима при развитии воспалительных и репаративных процессов в тканях, а также установлена их роль в качестве прогностических маркеров течения ряда инфекций [11]. Исходя из этого, нами был определен уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови при вирусных диареях, независимо от нозологии, и установлено достоверное повышение концентрации ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-10 ( $p \leq 0,01$ ,  $p \leq 0,05$ ), при крайне низком уровне сывороточного ИЛ-4 ( $p \leq 0,05$ ) и не превышающем нормальных показателей уровне ИЛ-1b ( $p \geq 0,05$ ) (табл. 3). Первично развитие диареи обусловлено белком NSP4, который проявляет себя как энтеротоксин [2], в ответ на который продуцируется ИЛ-2. ИЛ-2, ФНО- $\alpha$  продуцируются Т-хелперами, которые, в свою очередь, участвуют в формировании CD-4, что играет важную роль в формировании противовирусной защиты [12]. По данным исследователей, ИЛ-2 является уникальным белком, при отсутствии которого не осуществляется формирование Т-киллеров, а в случае избыточности ИЛ-2 является адъювантом цитокинов, способно провоцировать тяжелое течение вирусных инфекций [13]. ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , являясь провоспалительными интерлейкинами, участвуют в формировании и интенсивности развития как общих, так и местных воспалительных реакций. При этом отмечено, что тяжесть патологического процесса прямо пропорциональна уровню интерлейкинов, а именно выявлена зависимость частоты рвоты и стула от ФНО- $\alpha$ , наличия примесей в испражнениях от содержания ИЛ-1 $\beta$ , катарального синдрома – от уровня ИЛ-4, а синдрома интоксикации – от концентрации ИЛ-6 [14]. В процессе развития иммунного процесса отмечается закономерное повышение уровня противовоспалительного ИЛ-10 как сильного ингибитора активности макрофагов [12]. ИЛ-10 подавляет пролиферацию Т-киллеров и стимулирует активность В-лимфоцитов, индуцируя гуморальное звено иммунитета, что и приводит к логическому завершению процессов воспаления. Таким образом, в наших исследованиях у пациентов с вирусными диареями прослеживается повышенный уровень цитокинов, участвующих в регуляции иммунных противовирусных реакций – ИЛ-1b, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-10. При этом нами не было отмечено повышения уровня ИЛ-1 $\beta$  в ответ на вирусный агент, и его показатели оставались в пределах контрольной группы. ИЛ-1, являясь плюрипотентным цитокином, способным изменять реакцию организма на воспалительные, инфекционные процессы, индуцирует экспрессию ИЛ-2 и, взаимодействуя с ним, в случае собственной гиперпродукции способствует бурному, злокачественному течению вирусных инфекций, приводя к серьезным патофизиологическим последствиям.

В результате экспрессия ИЛ-1 строго регулируется [7]. Следовательно, при вирусных диареях с типичным среднетяжелым течением нормальные показатели ИЛ-1 $\beta$  являются прогностически благоприятным признаком. Также необходимо учитывать, что ИЛ-1 значительно повышается преимущественно при бактериальных инфекциях, где есть повреждение ткани с развитием местного очага воспаления, в случаях вирусных диарей на первый план выступает общеинфекционный синдром и нарушение пищеварения, в виде развития дисахаридазной недостаточности. В свою очередь, ИЛ-1 индуцирует образование Th-2-ассоциированных цитокинов, в том числе ИЛ-4, концентрация которого в сыворотке оказалась низкой. При определении взаимодействия цитокинов установлена прямая корреляция средней силы между ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-4 ( $r + 0,463$ ,  $p \leq 0,05$ ). Отсутствие сывороточного ИЛ-4 в данном случае возможно из-за относительно низкого уровня ИЛ-1 $\beta$ , а также проведения ис-

следований в ранней стадии заболевания. Так как разные патогены способны индуцировать или ингибировать синтез одних и тех же белков, мы попытались выявить влияние рота- и норовирусов на уровень цитокинов.

В сыворотке крови у пациентов с норовирусной инфекцией, в сравнении с группой контроля, отмечалась повышенная концентрация ИЛ-2 в 1,4 раза, ИЛ-6 в 10 раз, ФНО- $\alpha$  в 3,6 раза, в то время как при ротавирусной инфекции уровень ИЛ-6 регистрировался выше нормы в 7 раз, ФНО- $\alpha$  в 1,9, а ИЛ-2 в 1,8 раз. Уровень ИЛ-10 в обеих группах был абсолютно повышен и составлял 7,586 пг/мл и 6,206 пг/мл при неопределяемой сывороточной концентрации в группе здоровых пациентов (табл. 4). Таким образом, для норовирусной инфекции характерна более высокая продукция ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-10, для ротавирусного гастроэнтерита ИЛ-2, что нашло отражение в выраженности клинических симптомов.

Таблица 3

**Уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при вирусных диареях (медиана, интерквартильный интервал между 25 и 75 percentилями)**

Показатель	ИЛ-2, пг/мл	ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ФНО- $\alpha$ , пг/мл	ИЛ-4, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл
Вирусные диареи (n = 29)	13,75 [12,5 – 16,33] $p^* \leq 0,01$	0 [0 – 1,6] $p^* \geq 0,05$	1,586 [0 – 4,493] $p^* \leq 0,05$	1,952 [1,138 – 2,891] $p^* \leq 0,01$	0 [0 – 0] $p^* \leq 0,05$	6,551 [0 – 11,25] $p^* \leq 0,01$
Норовирусный гастроэнтерит (n = 22)	11,407 [9,766 – 13,047] $p^* \leq 0,05$ $p^{**} \geq 0,05$	0,267 [0,133 – 4,401] $p^* \geq 0,05$ $p^{**} \geq 0,05$	1,792 [0,358 – 4,66] $p^* \leq 0,05$ $p^{**} \leq 0,05$	3,577 [1,788 – 5,365] $p^* \leq 0,01$ $p^{**} \leq 0,05$	0 [0 – 0] $p^* \leq 0,05$ $p^{**} \geq 0,05$	7,586 [0,345 – 9,953] $p^* \leq 0,01$ $p^{**} \geq 0,05$
Ротавирусный гастроэнтерит (n = 7)	14,062 [12,5 – 15,312] $p^* \leq 0,01$	0 [0 – 1,866] $p^* \geq 0,05$	1,256 [0,09 – 4,391] $p^* \leq 0,05$	1,952 [1,3 – 2,926] $p^* \leq 0,01$	0 [0 – 0] $p^* \leq 0,05$	6,206 [0,69 – 10,25] $p^* \leq 0,05$
Группа контроля (n = 20)	7,959 [3,979 – 8,561]	1,046 [0,409 – 1,613]	0,178 [0 – 1,511]	0 [0 – 0,382]	3,779 [2,632 – 5,253]	0 [0 – 0]

$p^*$  – уровень достоверности в сравнении с группой контроля,  $p^{**}$  – уровень достоверности в сравнении групп норовирусного гастроэнтерита с ротавирусным гастроэнтеритом (непараметрический метод Манна – Уитни – U-критерий).

Таблица 4

**Корреляция между клиническими симптомами вирусных диарей и уровнем цитокинов**

Показатель	ИЛ-2	ИЛ-1 $\beta$	ИЛ-6	ФНО- $\alpha$	ИЛ-4	ИЛ-10
Лихорадочно-интоксикационный синдром	+0,815 $p \leq 0,05$	+0,798 $p \leq 0,05$	0,381 $p \geq 0,05$	0,429 $p \geq 0,05$	+0,857 $p \leq 0,05$	0,089 $p \geq 0,05$
Длительность лихорадочно-интоксикационного синдрома	0,185 $p \geq 0,05$	0,321 $p \geq 0,05$	-0,345 $p \geq 0,05$	0,464 $p \geq 0,05$	0,238 $p \geq 0,05$	-0,131 $p \geq 0,05$
Стул, частота	0,643 $p \geq 0,05$	0,619 $p \geq 0,05$	0,095 $p \geq 0,05$	0,31 $p \geq 0,05$	0,675 $p \geq 0,05$	-0,095 $p \geq 0,05$
Продолжительность характерного стула, дни	0,113 $p \geq 0,05$	0,131 $p \geq 0,05$	-0,446 $p \geq 0,05$	-0,054 $p \geq 0,05$	0,351 $p \geq 0,05$	-0,601 $p \geq 0,05$
Тошнота, рвота, частота	-0,386 $p \geq 0,05$	-0,6 $p \geq 0,05$	-0,486 $p \geq 0,05$	-0,6 $p \geq 0,05$	-0,6 $p \geq 0,05$	-0,414 $p \geq 0,05$

Показатель	ИЛ-2	ИЛ-1β	ИЛ-6	ФНО-α	ИЛ-4	ИЛ-10
Продолжительность тошноты, рвоты, дни	0,086 p≥0,05	0,042 p≥0,05	0,19 p≥0,05	-0,012 p≥0,05	0,06 p≥0,05	0,06 p≥0,05
Общая продолжительность заболевания	0,274 p≥0,05	0,179 p≥0,05	0,101 p≥0,05	0,113 p≥0,05	0,268 p≥0,05	0,06 p≥0,05

p ≤ 0,05 – уровень значимости, r = 0,01-0,29 – слабая связь, r = 0,3-0,69 – связь средней силы, r = 0,7-1 – сильная связь. В случае полученного результата со знаком «+» – связь прямая, при результате со знаком «-» – связь обратная.

При оценке корреляционных связей клинических симптомов от уровня цитокинов установлена прямая выраженная зависимость лихорадочно-интоксикационного синдрома от уровня ИЛ-2, ИЛ-1β и ИЛ-4, как при норовирусном, так и при ротавирусном гастроэнтеритах. При этом не установлено влияние продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов на длительность течения отдельных синдромов и на продолжительность заболевания в целом.

### Заключение

Среди взрослых наиболее часто встречается норовирусная инфекция. Для вирусных диарей характерен как водный, пищевой, так и контактно-бытовой путь инфицирования. В клинической картине норовирусная инфекция, в отличие от ротавирусного гастроэнтерита, протекает без явного респираторно-катарального синдрома с преобладанием лихорадочно-интоксикационного синдрома над гастроэнтеритом. При ротавирусной инфекции синдром интоксикации и гастроэнтерита выражены в равной степени. У всех пациентов установлен высокий уровень экспрессии ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО-α, ИЛ-10, низкая концентрация ИЛ-4 и нормальные показатели ИЛ-1β. ИЛ-2 максимально повышен при ротавирусном гастроэнтерите, а ИЛ-6, ФНО-α, ИЛ-10 – у пациентов с норовирусной инфекцией. Установлена сильная прямая зависимость лихорадочно-интоксикационного синдрома от уровня ИЛ-2, ИЛ-1β и ИЛ-4.

### Литература

- Капустин, Д.В. Вирусные диареи в структуре острых кишечных инфекций у взрослых жителей Новосибирска [Электронный ресурс] / Д.В. Капустин [и др.] // № Спецвыпуск – 2016 г. 14.00.00 Медицинские науки 14.01.00 Клиническая медицина. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/virusnye-diarei-v-strukture-ostryh-kishechnyh-infektsiy-u-vzroslyh-zhiteley-novosibirska>
- Малый, В.П. Вирусные диареи / В.П. Малый, О.В. Волобуева // Международный медицинский журнал. – 2006. – № 4. – С. 69–75.
- Хохлова, Н.И. Норовирусная инфекция (обзор литературы) / Н.И. Хохлова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2018. – Т.10, №1. – С. 5–14.
- Горелов, А.В. Норовирусная инфекция на современном этапе: клинические проявления и терапевтические подходы / А.В. Горелов [и др.] // Инфекционные болезни. – 2011. – Т. 9, № 2. – С. 100–105.
- Копачевская, К.А. Динамика содержания неоптерина и некоторых цитокинов в крови детей раннего возраста, больных острыми кишечными инфекциями [Электронный ресурс] / К.А. Копачевская, В.П. Молочный // Дальневосточный медицинский журнал. – 2016. – № 4. – С. 42–46. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/dinamika-soderzhaniya-neopterina-i-nekotoryh-tsitokinov-v-krovi-detey-rannego-vozrasta-bolnyh-ostrymi-kishechnymi-infektsiyami>
- Смирнов, И.Е. Цитокиновый профиль при бактериальной и вирусной инфекциях у детей / И.Е. Смирнов [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2014. – Т. 34. – С. 14–19.
- Schmitz J. IL-33 an Interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2 – associated cytokines [Электронный ресурс] / J. Schmitz [et al] // Immunity. – 2005. – Vol. 23. – P. 479–490. – Режим доступа: <https://www.sciencedirect.com/>
- Oft M. Immune regulation and cytotoxic T cell activation of IL-10 agonists – Preclinical and clinical experience [Электронный ресурс] / M. Oft // Seminars in Immunology. – 2019. – Vol. 44. – P. 1013-25 – Режим доступа: <https://www.sciencedirect.com/>
- Fioravanti J. Effector CD8(+) T cell-derived interleukin-10 enhances acute liver immunopathology [Электронный ресурс] / J. Fioravanti [et al] // J. Hepatol. – 2017. – Vol. 67 (3). – P. 543–548 – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7127652/>
- Peñalosa H.F. Opposing roles of IL-10 in acute bacterial infection [Электронный ресурс] / Hernán F. Peñalosa [et al] // Cytokine & Growth Factor Reviews – 2016. – Vol. 32 – P.17-30 – Режим доступа: <https://www.sciencedirect.com/>
- Улуканова, Л.У. Динамика уровня цитокинов при сальмонеллезной инфекции у детей / Л.У. Улуканова, М.М. Байсунгурова // Инфекционные болезни. – 2011. – № 4. – С. 86–87.
- Мартынова, Н.Н. Клинико-патогенетическое значение провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α) и противовоспалительного интерлейкина-10 у больных сальмонеллезом и острым шигеллезом : автореф. дис... к-та мед. наук / Н.Н. Мартынова. – М., 2007. – С. 22.
- McKinstry KK. Memory CD4 T cell-derived IL-2 synergizes with viral infection to exacerbate lung inflammation. [Электронный ресурс] / KK. McKinstry [et al] // PLoS Pathog. – 2019. – Vol. 15(8): e1007989. – Режим доступа: <https://www.sciencedirect.com/>
- Кирсанова, Т.А. Роль цитокинов в формировании клинической картины ротавирусно-бактериальной кишечной инфекции у детей / Т.А. Кирсанова // Инфекционные болезни. – 2012. – № 1. – С. 33–35.

## References

1. Kapustin D. V. Virusnye diarei v strukture ostrykh kishhechnykh infektsiy u vzroslykh zhiteley Novosibirska [Elektronny resurs] / D. V. Kapustin Ye. V. Zhirakovskaya. S. N. Sokolov. N. I. Khokhlova. Ye. I. Krasnova. N. V. Tikunova // № Spetsvypusk — 2016 g. 14.00.00 Meditsinskiye nauki 14.01.00 Klinicheskaya meditsina — Rezhim dostupa: <https://cyberleninka.ru/article/n/virusnye-diarei-v-strukture-ostrykh-kishechnykh-infektsiy-u-vzroslykh-zhiteley-novosibirska>
2. Maly V.P. Virusnye diarei / V.P. Maly, O.V. Volobuyeva // Mezhdunarodny meditsinsky zhurnal. — 2006. — №4. — S. 69-75
3. Khokhlova N.I. Norovirusnaya infektsiya (obzor literatury) / N.I. Khokhlova [et al] // Zhurnal infektologii. — 2018 — T.10, №1. — S. 5-14.
4. Gorelov A.V. Norovirusnaya infektsiya na sovremennom etape: klinicheskiye proyavleniya i terapevticheskiye podkhody / A.V. Gorelov [et al]. // Infektsionnye bolezni. — 2011. — T. 9, №2. — S. 100-105
5. Kopachevskaya K.A. Dinamika sodержaniya neopterina i nekotorykh tsitokinov v krovi detei rannego vozrasta, bol'nykh ostrymi kishhechnymi infektsiyami [Elektronny resurs] / K.A. Kopachevskaya, V.P. Molochnyi // Dal'nevostochniy meditsinskii zhurnal. — 2016. — №4. — S.42-46. — Rezhim dostupa: <https://cyberleninka.ru/article/n/dinamika-soderzhaniya-neopterina-i-nekotorykh-tsitokinov-v-krovi-detey-rannego-vozrasta-bolnykh-ostryimi-kishechnymi-infektsiyami>
6. Smirnov I.E. Tsitokinovyi profil' pri bakterial'noi i virusnoi infektsiyakh u detei / I.E. Smirnov, I.L. Mityushin, A.G. Kucherenko, M.D. Bakradze // Rossiiskii pediatricheskii zhurnal. — 2014. — T.34. — S. 14-19.
7. Chmitz J. IL-33, an Interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2 — associated cytokines [Elektronny resurs] / J. Schmitz [et al] // Immunity. — 2005. — Vol. 23. — P. 479—490. — Rezhim dostupa: <https://www.sciencedirect.com/>
8. Oft M. Immune regulation and cytotoxic T cell activation of IL-10 agonists — Preclinical and clinical experience [Elektronny resurs] / M. Oft // Seminars in Immunology. — 2019. — Vol. 44. — P. 1013-25 — Rezhim dostupa: <https://www.sciencedirect.com/>
9. Fioravanti J. Effector CD8(+) T cell-derived interleukin-10 enhances acute liver immunopathology [Elektronny resurs] / J. Fioravanti [et al] // J. Hepatol. — 2017. — Vol. 67 (3). — P. 543—548 — Rezhim dostupa: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7127652>
10. Peñaloza H.F. Opposing roles of IL-10 in acute bacterial infection [Elektronny resurs] / Hern n F.Pe alozaa [et al] // Cytokine & Growth Factor Reviews — 2016. — Vol. 32 — P.17-30 — Rezhim dostupa: <https://www.sciencedirect.com/>
11. Ulukhanova L.U. Dinamika urovnya tsitokinov pri sal'monelleznoi infektsii u detei" / L.U. Ulukhanova, M.M. Baisungurova // Infektsionnye bolezni, — 2011. — № 4. — S. 86 — 87.
12. Martynova N.N. Kliniko-patogeneticheskoye znachenie provospalitelnykh tsitokinov (IL-1V, IL-6 i FNO-A) i protivovospalitelnogo interleykina-10 u bolnykh salmonellezom i ostrym shigellezom: avtoref. dis... k-ta med. nauk — Moskva. — 2007. — S.22.
13. McKinstry KK. Memory CD4 T cell-derived IL-2 synergizes with viral infection to exacerbate lung inflammation. [Elektronny resurs] / KK. McKinstry [et al] // PLoS Pathog. -2019. — Vol. 15(8): e1007989. — Rezhim dostupa: <https://www.sciencedirect.com/>
14. Kirsanova T.A. Rol tsitokinov v formirovanii klinicheskoy kartiny rotavirusno-bakterialnoy kishhechnoy infektsii u detey / T.A. Kirsanova // Infektsionnye bolezni. — 2012. — №1. — S.33-35.

Автор:

Епифанцева Наталья Владимировна — доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Читинской государственной медицинской академии, к.м.н.; тел.: +7-914-433-55-38, e-mail: [en1608@yandex.ru](mailto:en1608@yandex.ru)