

УДК 616.24-002-06: 616.13/14-008.6]-053.2

©О. Є. Федорців, О. Я. Волошин, І. Б. Черномидаз

ЗНАЧЕННЯ МАРКЕРІВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ДІАГНОСТИЦІ ТА ПРОГНОЗУВАННІ РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ ПОЗАЛІКАРНЯНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

ЗНАЧЕННЯ МАРКЕРІВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ДІАГНОСТИЦІ ТА ПРОГНОЗУВАННІ РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ ПОЗАЛІКАРНЯНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ. Обстежено 96 дітей віком від 6 до 14 років, хворих на гостру позалікарняну пневмонію. Виявлено підвищення рівня циркулюючих ендотеліоцитів, ендотеліну-1 та метаболітів оксиду азоту у крові, особливо у дітей із важким перебігом пневмонії, що є ознакою розвитку ендотеліальної дисфункції. Встановлено, що при високих рівнях ендотеліну-1 у крові і відповідно зростанні рівня вазоконстрикторів значно зростає ризик розвитку деструктивних змін у легенях

ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕННОЙ ВНЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ. Обследовано 96 детей в возрасте от 6 до 14 лет, больных острой внебольничной пневмонией. Выявлено повышение уровня циркулирующих эндотелиоцитов, эндотелина-1 и метаболитов оксида азота в крови, особенно у детей с тяжелым течением пневмонии, что является признаком развития эндотелиальной дисфункции. Установлено, что при высоких уровнях эндотелина-1 в крови и соответственно росте уровня вазоконстрикторов значительно возрастает риск развития деструктивных изменений в легких.

TOKEN VALUE ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE DIAGNOSIS AND PROGNOSTICATION COMPLICATIONS OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN. The study involved 96 children aged 6 to 14 years, patients with acute community-acquired pneumonia. Revealed increasing levels of circulating endothelial cells, endothelin -1 and nitric oxide metabolites in the blood, especially in children with severe pneumonia, which is a sign of endothelial dysfunction. Established that at high levels of endothelin -1 in blood and consequently the growth of vasoconstrictors significantly increases the risk of destructive changes in the lungs.

Ключові слова: позалікарняна пневмонія у дітей, ускладнення пневмонії, ендотеліальна дисфункція.

Ключевые слова: внебольничная пневмония у детей, осложнения пневмонии, эндотелиальная дисфункция.

Key words: community-acquired pneumonia in children, complications of pneumonia, endothelial dysfunction.

ВСТУП. Щороку близько 150 мільйонів дітей у світі хворіють на пневмонію і лише 54 % хворих отримують належну медичну допомогу. [12, 13]. За даними ВООЗ пневмонія займає 4 місце у структурі причин смертності. На амбулаторних етапах лікування смертність не перевищує 1 %, тоді як у госпіталізованих хворих вона зростає до 5 %, а у хворих, що потребують інтенсивної терапії – до 20-30 % [4, 13, 14].

Незважаючи на впровадження у клініку найсучасніших антибактеріальних засобів, смертність від пневмонії залишається досить високою, особливо у дітей раннього віку [9, 12]. Очевидно, однією із причин недостатньої ефективності лікування є орієнтація на застосування виключно антибактеріальних засобів та ігнорування засобами патогенетичної терапії через нез'ясованість окремих ланок патогенезу захворювання [4, 13, 14].

В теперішній час особливу увагу приділяють ендотеліальній дисфункції при патології органів дихання [1, 2, 3, 10]. Без сумніву, ендотеліальна дисфункція зумовлює тяжкість перебігу соматичних захворювань, зокрема і пневмонії.

Метою нашого дослідження стало визначення маркерів ендотеліальної дисфункції у діагностиці та прогнозуванні розвитку ускладнень позалікарняної пневмонії у дітей.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Обстежено 96 дітей віком від 6 до 14 років, хворих на позалікарняну пневмонію. Серед них 32 хворих на неускладнену пневмонію і 64 хворих з ускладненим перебігом захворювання. Клініко-лабораторне та рентгенологічне обстеження дітей, хворих на гостру пневмонію, проводили відпо-

відно до критеріїв діагностики пневмонії та оцінки важкості стану згідно наказу МОЗ України №18 від 13.01.2005 р. про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю "Дитяча пульмонологія" [8].

Стан ендотелію оцінювали по кількості циркулюючих (десквамованих) ендотеліальних клітин, які визначали за методом J. Hladovec, в модифікації Сівак В. В. [6]. Дослідження ролі оксиду азоту у функціональному стані ендотелію вивчали за рівнем у сироватці крові сумарної концентрації нітратів та нітритів [5]. Метод полягає у колориметричному визначенні забарвлення у реакції діазотитрування нітритом сульфаніламідом, що входить в склад реактиву Гріса, після попередньої депротинізації сироватки крові етиловим спиртом та перетворенням нітратів у нітрити за допомогою VCl_3 . Рівень ендотеліну-1 у крові визначався імуноферментним методом з використанням тест-систем фірми «R&D», США згідно інструкції до набору реактивів [11]. Для визначення співвідношення між вазоконстрикторами та вазодилататорами розраховували коефіцієнт вазомоторної дисфункції [7]: $KВМД = ET / NOx$, де $KВМД$ – коефіцієнт вазомоторної дисфункції; ET – рівень ендотеліну-1; NOx – сумарний рівень нітратів і нітритів у сироватці крові. Статистичну обробку даних здійснювали шляхом застосування методів дослідження випадкових величин та описової статистики. Визначали середню величину показників (M), середню помилку середньої величини (m). Значення біохімічних показників подавали як $(M \pm m)$. Вірогідність відхилення двох рядів значень обчислювали з використанням

t-тесту Стьюдента. Вірогідним вважали відмінність між рядами при значенні $p < 0,05$.

Дослідження залежності рівня маркерів ендотеліальної дисфункції від характеру ускладнень проводили за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA. Обробка результатів виконана у відділі системних статистичних досліджень ДВНЗ «Тернопіль-

ський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Серед ускладнень у хворих переважали кардіоваскулярний, обструктивний синдроми та ознаки токсикозу (рис. 1).

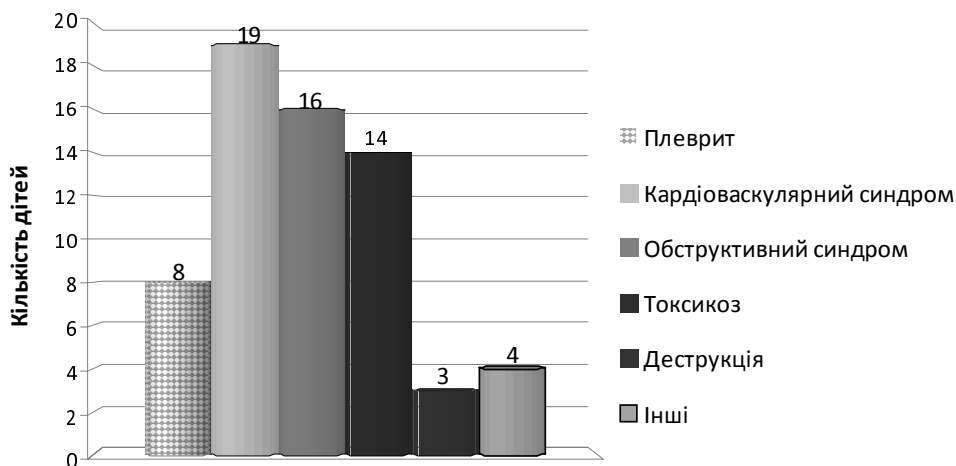


Рис. 1. Характеристика ускладнень позалікарняної пневмонії у дітей.

Серед інших ускладнень відмічались легенева гіпертензія, гнійний середній отит, емпієма плеври, гнійний ендобронхіт. Певної складності становило відмежування ознак кардіоваскулярного синдрому та ознак токсикозу через наявність спільних ознак. Тому наявність як ускладнення того чи іншого синдрому оцінювалась за переважанням ознак. Відмічалось також поєднання у однієї дитини кількох ускладнень, зокрема плевриту та деструкції легеневої тканини,

кардіоваскулярного синдрому та гнійного середнього отиту та ін.

Встановлено достовірне підвищення рівня метаболітів оксиду азоту, більш виражене у групі із ускладненою пневмонією (табл. 1). Підвищення у крові метаболітів NO пов'язане, ймовірно, із реакцією організму на інфекційний подразник, розвитком запального процесу в легеневій тканині та активацією індукованої NO-синтетази.

Таблиця 1. Значення досліджуваних показників на початку лікування позалікарняної пневмонії у дітей порівняно із групою здорових дітей

Показник	Неускладнена пневмонія (n=32)	Ускладнена пневмонія (n=64)	Здорові діти (n=32)
NOx, мкмоль/л	42,71±0,15*	60,25±0,24*	28,45±0,42
ET, нг/л	4,45±0,03*	6,66±0,11*	1,23±0,01
ET/NO	0,1041±0,0005*	0,1106±0,0018*	0,0434±0,0004
ЦЕ, x 10 ⁴ 1/л	8,94±0,15*	15,41±0,40*	4,59±0,62

Примітка. * – достовірність різниці між обстеженими показниками та групою здорових дітей ($p < 0,05$).

Дані зміни призводять до активації синтезу ендотеліну-1, як у відповідь на пошкодження ендотеліоцитів так і як компенсаторно у відповідь на гіперпродукцію оксиду азоту при активації iNOS. Враховуючи зниження елімінації ендотеліну при ушкодженні легеневої тканини та дезактивацію оксиду азоту при його взаємодії із вільними радикалами (утворення пероксинітриду та ін.), виникає дисбаланс між вазоконстрикторами та вазодилататорами (КВМД).

Закономірно, що у групі дітей із неускладненим перебігом пневмонії, де запальні явища менш виражені, зміни показників ендотеліальної дисфункції (NOx, ендотелін) незначні, хоча і достовірні ($p < 0,05$), у порівнянні із здоровими дітьми. Враховуючи компенсаторні механізми, які ефективно справляються у даній групі, дисбалансу між вазодилататорами та вазоконстрикторами не виявлено (достовірність різниці

коефіцієнта ET/NO між здоровими дітьми та I групою $p > 0,05$). Також, зростає кількість циркулюючих ендотеліоцитів у крові у порівнянні із групою здорових дітей ($p < 0,05$), що певною мірою вказує на пошкоджуючий вплив токсинів на ендотелій судин.

У групі із ускладненим перебігом пневмонії виявлено значне збільшення кількості циркулюючих ендотеліоцитів та рівня ендотеліну, що у порівнянні із здоровими дітьми, зростає у даній групі більш як у 5 разів.

Таким чином, при позалікарняній пневмонії виявлено ознаки ендотеліальної дисфункції. Виявлені зміни біохімічних маркерів виконують важливу роль у патогенезі інтоксикаційного, бронхообструктивного та кардіоваскулярного синдромів, суттєво впливають на перебіг запального процесу, розвиток дихальної недостатності і розвиток ускладнень.

Для оцінки залежності обстежених показників від характеру ускладнень нами обстежено 32 дитини із ускладненим перебігом позалікарняної пневмонії. Серед усіх ускладнень переважав кардіоваскуляр-

ний та обструктивний синдром. Дослідження проводилось за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA на початку та після лікування (табл. 2).

Таблиця 2. Однофакторний дисперсійний аналіз впливу характеру ускладнень на досліджувані показники у дітей із позалікарняною пневмонією

Показник	F	p
ЦЕ	0,463717	0,801634
NOx	0,698364	0,626848
ЕТ	3,759273	0,005130
ЕТ/NO	2,953846	0,019212

На початку лікування встановлено встановлено достовірну залежність рівня ендотеліну-1, коефіцієнта ет/NO та ЕЗВД від характеру ускладнень.

Більша залежність встановлена для показників ендотеліну та ЕЗВД, та менша у коефіцієнта вазо-

моторної дисфункції, як показника, який залежить від рівня ендотеліну. У залежності від характеру ускладнень встановлено спільні взаємозв'язки у показників ендотеліну та коефіцієнта ЕТ/NO (рис. 2, 3).

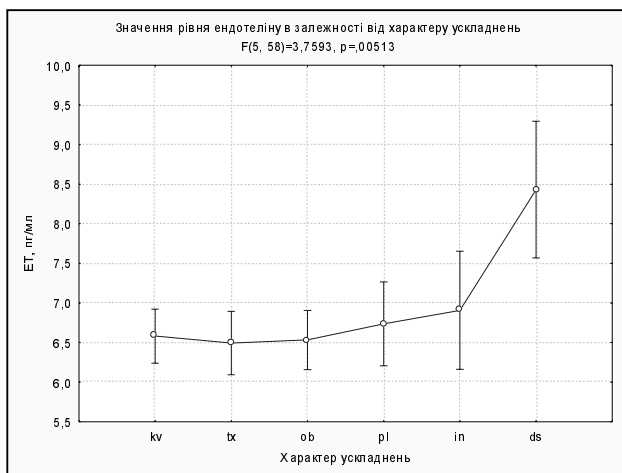


Рис. 2. Залежність рівня ендотеліну від характеру ускладнень пневмонії у дітей (ob – обструктивний синдром; kw – кардіоваскулярний синдром; pl – плеврит; ds – деструкція; tx – токсикоз; in – інші).

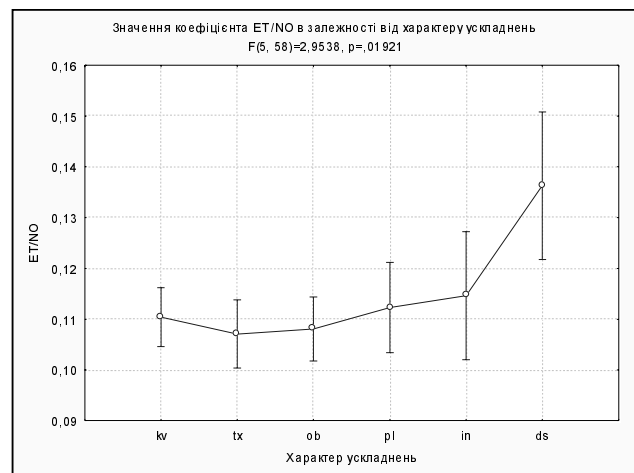


Рис. 3. Залежність значення коефіцієнта ЕТ/NO від характеру ускладнень пневмонії у дітей (ob – обструктивний синдром; kw – кардіоваскулярний синдром; pl – плеврит; ds – деструкція; tx – токсикоз; in – інші).

При оцінці параметрів поданих графіків встановлено достовірну залежність лише у пацієнтів із пневмонією, ускладненою деструкцією ($p < 0,0002$ для ендотеліну та $p < 0,028$ для ЕТ/NO). Причому показники ендотеліну та ЕТ/NO достовірно відрізняються практично від усіх показників при проведенні LSD-тесту Фішера для дисперсійного аналізу ANOVA.

Таким чином, при високих рівнях ендотеліну-1 у крові і відповідно зростанні рівня вазоконстрикторів значно зростає ризик розвитку деструктивних змін у легенях.

ВИСНОВКИ. 1. Перебіг позагоспітальної пневмонії у дітей характеризується розвитком ендотеліальної дисфункції, що зумовлено порушенням співвідношенням між вазоконстрикторами та вазодилататорами, а зокрема більш вираженням збільшенням ендотеліну-1 порівняно із зростанням метаболітів оксиду азоту, що призводить до розвитку системної вазоконстрикції. Окрім цього зростала кількість циркулюючих ендотеліоцитів, що свідчить про пошкодження ендотелію судинної стінки. Отримані зміни залежать від

перебігу захворювання та найбільш виражені у групі із ускладненим перебігом позалікарняної пневмонії. Дані маркери можуть бути використані для діагностики важкості перебігу захворювання.

2. Встановлена достовірна залежність між рівнем ендотеліну-1 та розвитком ускладнень гострої позалікарняної пневмонії у дітей.

3. Для прогнозування деструктивних змін легеневої тканини при гострій позалікарняній пневмонії можна використовувати визначення вмісту ендотеліну-1 на початку захворювання. Так, високий вміст цього маркера свідчить про ймовірний розвиток деструкції.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Потребує подальших досліджень пошук нових маркерів прогнозування та діагностики розвитку ускладнень гострої позалікарняної пневмонії у дітей. Заслугує на увагу і питання профілактики розвитку ускладнень в ранні терміни захворювання, враховуючи прогностичні фактори. Відкритим залишається питання корекції порушень функціонального стану ендотелію судин у дітей, хворих на гостру позалікарняну пневмонію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гельцер Б. И. Функциональное состояние сосудистого эндотелия у больных внебольничной пневмонией [Текст] / Б. И. Гельцер, Т. А. Бродская // *Клин. мед.* – 2005. – № 7. – С. 19–24.
2. Звягина Т. В. Клиническое значение изменений метаболизма оксида азота в пульмонологии [Текст] / Т. В. Звягина, Т. В. Аникеева, Т. М. Белоконь // *Укр. пульмон. журн.* – 2002. – № 1. – С. 66–68.
3. Каминская Г. О. Оксид азота – его биологическая роль и участие в патологии органов дыхания [Текст] / Г. О. Каминская // *Пробл. туберкул. и болезн. легких.* – 2004. – № 6. – С. 3–11.
4. Клинические рекомендации. Педиатрия (Пневмония у детей) [Текст] / Под ред. А. А. Баранова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 28 с.
5. Метельская В. А. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови [Текст] / В. А. Метельская, Н. Г. Гуманова // *Клин. лаб. диагн.* – 2005. – № 6. – С. 15–18.
6. Патент 25012 У Україна. МПК G01N33/55 Спосіб визначення вільноцируючих ендотеліальних клітин у крові / В. В. Сівак, Н. В. Тимофеева, О. Б. Донник та ін. – № 200702080; заяв. 27.02.07; опбл. 25.07.07, Бюл. № 6.
7. Патент № 2209587 Россия, МПКБ А61В5/02 Способ комплексной оценки вазо-моторной функции сосудистого эндотелия / Б. И. Гельцер, В. Н. Котельников, С. В. Савченко, И. В. Плотникова Заявлено 13.06.2001 г. № 2001116265, зарегистрировано 10.11.2003 г.
8. Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю “Дитяча пульмонологія” : Наказ МОЗ України № 18 від 13.01.05 [Електронний ресурс] Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20050113_18.html.
9. Руководство по лечению внебольничной пневмонии у детей: [реферат / составитель Национальный центр нормативной документации США] // *Therapia.* – Укр. мед. вісник. – 2007. – № 1. – С. 5–8.
10. Hampl V. Role of nitric oxide in the pathogenesis of chronic pulmonary hypertension [Text] / V. Hampl, J. Herget // *Physiol. Rev.* – 2000. – Vol. 80. – P. 200.
11. Human Endothelin-1 Immunoassay. For the quantitative determination of human Endothelin-1 (ET-1) concentrations in cell culture supernates, serum, EDTA plasma, and urine. (R&D Systems, Inc.) [Electronic resource] Access mode: <http://www.rndsystems.com/pdf/QET00B.pdf>.
12. Montejo Fernandez M. Clinical and epidemiological study of community-acquired pneumonia in children aged less than 5 years old [Text] / M. Montejo Fernandez, C. Gonzalez Diaz, S. Mintegi Raso, J. Benito Fernandez // *An. Pediatr. (Barc).* – 2005. – Vol. 63, N 2. – P. 131–136.
13. UNICEF/WHO, Pneumonia: The Forgotten Killer of Children. 2006. [Electronic resource] Access mode: http://www.unicef.org/publications/files/Pneumonia_The_Forgotten_Killer_of_Children.pdf
14. Yamazaki T. Epidemiology of Community-Acquired Pneumonia in Children [Text] / T. Yamazaki, K. Murayama, A. Ito [et al.] // *Pediatrics.* – 2005. – Vol. 115. – P. 517.

Отримано 16.01.14