

дії та прогнозування прогресування діабетичної ретинопатії // Офтальмолог. журнал.- 2001.- №1.- С. 13-17.

3. Добрица Я.В. Динамика содержания сосудисто-эндотелиального фактора роста в сыворотке крови больных с диабетической ретинопатией при включении лаферона в комплексную медикаментозную терапию // Проблемы экологической та медичної генетики і клінічної імунології.- випуск 4 (50).-Київ-Луганськ-Харків.- 2003.- С. 165-173.

4. Жабоедов Г.Д., Лісяний М.І., Скрипник Р.Л., Сидорова М.В. Особенности аутонейросенсибилизации при різних формах діабетичної ретинопатії // Офтальмолог. журнал.- 2002.- №5.- С. 32-35.

5. Жабоедов Г.Д., Скрипник Р.Л., Сидорова М.В. Иммунопатологические процессы в сетчатке при развитии ДР // Вестн офтальмологии.- 2000.- Т.116.- №6.- С. 36-39.

6. Жабоедов Г.Д., Скрипник Р.Л., Сидорова М.В. Діабетична оптична нейропатія: основні аспекти патогенезу, клінічний перебіг та нові методи лікування // Офтальмолог. журнал.- 2001.- №1.- С. 5-9.

7. Кресюн Н.В., Венгер Г.Ю. Эффективность комплексного лечения больных на диабетичну ретинопатію з використанням трансплантації „Гемокорду” // Офтальмолог.журн.- 2003.- №6.- С. 70-73.

8. Мищенко Н. Внедрение результатов исследования Advance в клиническую практику лечения пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом // Здоров'я України.- 2008.- №4(185).- С. 10-11

9. Медицинская газета. Диабетическая ретинопатия //Електр. Версия.-2001.-№92.

10. Родин С.С., Путиенко А.А., Левицкая Г.В., Розанова З.А., Бражникова С.Г. Результаты лечения транзитного гемофтальма после витрэктомии у больных с пролиферативной диабетической ретинопатии методом заместительной газовой тампонады // Офтальмолог.журн.- 2001.- №1.- С. 17-19.

11. Шаимова В.А. Роль провоспалительных цитокинов при заболеваниях глаз // Офтальмохирургия и терапия.- 2004.- Т.4.- №3.- С. 30-32.

12. Dodson P.M. Diabetic retinopathy: treatment and prevention // Diab. Vasc. Dis. Res.- 2007.- 4 Suppl 3:S9-S11.

13. Mitamura Y., Harada C., Harada T. Role of cytokines and trophic factors in the pathogenesis of diabetic retinopathy // Curr Diabetes Rev.- 2005.- 1(1).- P. 73-81.

Вершинина М.Д., Панько И.В., Панько О.М., Мыкытын С.Б.

Клинико-диагностические характеристики хода диабетической ретинопатии в процессе лечения больных с применением Окювайт лютеина

Резюме. Предлагается применение препарата Окювайт лютеин в комплексном лечении больных с диабетической ретинопатией. Предоставлено результаты обследования 73 больных (146 глаз), принимавших окювайт лютеин в течении 2 месяцев. Клинико-функциональные обследования зрительного анализатора, включая, визометрию, периметрию, периметрию Humphrey, кампиметрию, фосфен диагностику показали хороший терапевтический эффект. Он проявлялся повышением остроты зрения, улучшением качества зрения, повышением порога электрической чувствительности, расширением суммарного поля зрения. Полученные результаты дают возможность рекомендовать длительное применение препарата с лечебной и профилактической целью больным с сахарным диабетом.

Ключевые слова сахарный диабет, диабетическая ретинопатия, окювайт лютеин.

Надійшла 06.02.2012 року.

УДК 577.12+616-007.17+616-018.2+616.24-002+613.95

Гаврилюк О.І.

Характеристика метаболічних порушень та імунологічної реактивності в організмі дітей, хворих на ускладнену позалікарняну пневмонію на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини

Кафедра дитячих хвороб факультету післядипломної освіти (зав. каф. - проф. О.Л.Цимбаліста)
ВДНЗ «Вано-Франківський національний медичний університет»

Резюме. Вивчено особливості колагенового обміну, стану прооксидантно-антиоксидантної системи та цитокинового статусу у дітей шкільного віку, хворих на ускладнену позалікарняну пневмонію на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини. У дітей з проявами сполучнотканинної дисплазії до лікування виявили підвищення рівня оксипроліну ($p < 0,001$). При наявності у дітей проявів дисплазії сполучної тканини вихідний рівень активних продуктів тіобарбітурової кислоти і дієнових кон'югат суттєво вищий ($p < 0,001$), ніж у дітей без ознак сполучнотканинної дисплазії. Всі зміни в організмі дітей, хворих на ускладнену пневмонію, відбувалися на фоні дисбалансу ферментів антиоксидантного захисту і проявів ендогенної інтоксикації. У дітей з проявами сполучнотканинної дисплазії спостерігається більше виражене одночасне, системне (в сироватці крові), суттєве підвищення рівня прозапальних: ФНП α ($p < 0,001$), ІЛ-6 ($p < 0,001$), ІЛ-8 ($p < 0,001$) і протизапальних: ІЛ-4 ($p < 0,001$), ІЛ-10 ($p < 0,001$) цитокинів, ніж при відсутності ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини ($p < 0,001$).

Ключові слова: оксипролін, про- і антиоксиданти, цито-

кїни, пневмонія, дисплазія, діти.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень. Негоспітальна пневмонія є одним з найчастіших варіантів асоційованої патології при дисплазії сполучної тканини, що традиційно пов'язується з диспластикозалежними змінами бронхолегеневої системи [1,2]. Останні виявляють у 10-21,5% випадків серед дитячого населення [3].

Згідно з сучасними поглядами, серед факторів, що відіграють важливу роль у генезі цієї патології, поряд із спадковими порушеннями структури колагену, до яких можуть призводити мультифакторіальні впливи на плід у період його внутрішньоутробного розвитку, мають значення ряд біохімічних та імунологічних дефектів [4,5].

Морфологічні і функціональні особливості системи зовнішнього дихання при дисплазії сполучної тканини приводять до порушення місцевих захисних механізмів і ство-

рюють сприятливий фон для розвитку інфекційного процесу [4,5].

Матеріал і методи дослідження

Робота базується на результатах клініко-лабораторного обстеження 154 дітей, хворих на ускладнену позалікарняну пневмонію, віком від шести до 18 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в обласній дитячій клінічній лікарні міста Івано-Франківська. Діагноз пневмонії встановлювали згідно з критеріями сучасної класифікації пневмоній [6]. У 87 дітей з ускладненою пневмонією (56,5% випадків) відзначалися прояви недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ), описані Т.Мілковською-Дмитровою і А.Каркашевим, та доповнені Т.І.Кадуріною, В.Н. Горбуновим [7,8]. Ці діти склали першу (I) дослідну групу. У II групу (43,5% - 67 дітей) ввійшли діти без ознак сполучнотканинної дисплазії. Контрольну групу склали 20 здорових дітей того ж віку.

У всіх дітей, хворих на ускладнену позалікарняну пневмонію, при поступленні в стаціонар досліджували рівень оксипроліну в сироватці крові та сечі за методикою Neuman Logan в модифікації Перової Н.В. [9]. Визначали активність ферментів прооксидантної системи (проміжних - дієнових кон'югат-ДК і кінцевих - активних продуктів тіобарбітурової кислоти-ГБК-АП) та антиоксидантного захисту (глутатіонредуктази та глутатіонпероксидази) в сироватці крові. Для оцінки стану перекисного окиснення ліпідів використовували реакцію з тіобарбітуровою кислотою в модифікації Коробейникова Е.Н. [10]. Рівень дієнових кон'югатів в плазмі крові визначали по ІФ-поглинанню гептанових та ізопропанольних екстрактів [9]. Активність глутатіонпероксидази досліджували методом Власової С.Н., а глутатіонредуктази - методом Прохорової М.І. [9].

Рівень ендогенної інтоксикації визначається за показниками молекул середньої маси (МСМ) в сироватці крові, які досліджуються скринінговим методом за допомогою спектрофотометра при довжині хвилі 254нм і 280 нм [11].

Імунологічну реактивність досліджували у 85 дітей (з них: 39 з ознаками сполучнотканинної дисплазії - I група, 36 дітей (II група) - без проявів останньої, 10 практично здорових дітей - контрольна група) за показниками прозапальних (ФНПа, ІЛ-6, ІЛ-8) і протизапальних (ІЛ-4, ІЛ-10) цитокінів. Рівні інтерлейкінів визначали імуноферментним методом з використанням стандартних наборів за методикою фірми-виробника «Вектор Бест».

Математичне і статистичне опрацювання результатів обстеження усіх груп дітей проведено на персональному комп'ютері шляхом створення електронної бази даних та за допомогою статистичних розрахунків по загальноприйнятих формулах. Використовували пакети аналізу програм Microsoft Exel XPCR та STATISTICA 7.

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами проведених нами досліджень, до лікування відзначається суттєве підвищення рівня оксипроліну у дітей, хворих на ускладнену пневмонію на тлі НДСТ в сироватці крові - до $97,33 \pm 1,33$ мкмоль/л, у сечі - до $697,85 \pm 2,12$ мкмоль/добу ($p < 0,001$) (табл. 1). Це пояснюється генетичними дефектами синтезу колагену, які призводять до зменшення кількості його поперекових зв'язків та підвищення кількості легкорозчинних фракцій. Саме тому у хворих з НДСТ відзначається істотне підвищення оксипроліну в добовій сечі та сироватці крові, вираженість якого корелює з важкістю патологічного процесу [3,5]. У дітей без проявів сполучнотканинної дисплазії ці показники відповідно становили $46,37 \pm 0,48$ мкмоль/л і $356,67 \pm 1,74$ мкмоль/добу ($p < 0,001$). Різниця даних між однойменними показниками до лікування у дітей з НДСТ і без проявів останньої була високо достовірною ($p < 0,001$).

У дітей, хворих на ускладнену пневмонію, спостерігалася активація процесів перекисного окиснення ліпідів, яка проявляється підвищенням рівнем як проміжних, так і кінцевих продуктів пероксидації ($p < 0,001$). Отримані нами дані свідчать про те, що у дітей на фоні НДСТ вихідний рівень ГБК-АП і ДК був суттєво ($p < 0,001$) вищим, ніж у

Таблиця 1. Біохімічні показники у дітей, хворих на пневмонію, до лікування (M±m)

Показники	Контрольна група (20)	Діти з НДСТ (I група, n=87)	Діти без НДСТ (II група, n=67)
1	2	3	4
Оксипролін у сироватці крові, мкмоль/л	$43,05 \pm 0,25$	$97,33 \pm 1,33$ ** °	$46,37 \pm 0,48$ ** €
Оксипролін у сечі, мкмоль/добу	$331,85 \pm 2,56$	$697,85 \pm 2,12$ ** °	$356,67 \pm 1,74$ ** °
Глутатіонредуктаза, нмоль/хв г	$0,22 \pm 0,01$	$0,13 \pm 0,002$ ** °	$0,15 \pm 0,004$ ** °
Глутатіонпероксидаза мкмоль/мг	$0,18 \pm 0,01$	$0,30 \pm 0,003$ ** °	$0,26 \pm 0,002$ ** °
Дієнові кон'югати, у.о	$1,31 \pm 0,03$	$3,20 \pm 0,03$ ** °	$2,73 \pm 0,04$ ** °
ГБК-активні продукти, нмоль/мл	$3,46 \pm 0,05$	$7,40 \pm 0,07$ ** °	$5,82 \pm 0,08$ ** °
Молекули середньої маси 254нм, у.о.	$0,282 \pm 0,07$	$0,643 \pm 0,01$ ** °	$0,398 \pm 0,005$ °
Молекули середньої маси 280нм, у.о.	$0,267 \pm 0,08$	$0,498 \pm 0,01$ * °	$0,328 \pm 0,005$ °

Примітка: * - (MCM_{280}) $P_{2,3} < 0,01$, ** - $P_{2,3}$, $P_{2,4} < 0,001$; ° - $P_{3,4} < 0,001$

дітей без ознак сполучнотканинної дисплазії: $7,4 \pm 0,07$ нмоль/л і $3,2 \pm 0,03$ у.о та $5,82 \pm 0,08$ нмоль/л і $2,73 \pm 0,04$ у.о. відповідно. При цьому відмічалася істотна різниця даних між однойменними показниками у дітей з НДСТ і без проявів останньої ($p < 0,001$). Високий рівень продуктів пероксидації ліпідів вказує на порушення структури і функцій біологічних мембран, що зумовлено насамперед окисненням ненасичених жирних кислот структурних фосфоліпідів. Такі зміни можуть, за даними ряду авторів, зумовлювати розвиток ендогенної інтоксикації і гіпоксії, що спостерігаються при пневмонії [12].

При поступленні в більшість дітей були клінічні прояви інтоксикації (скарги на головний біль, в'ялість, загальну слабкість, сонливість, підвищення температури тіла), в аналізах крові спостерігався лейкоцитоз із зсувом формули вліво, підвищення ШОЕ, токсична зернистість нейтрофілів. Аналізуючи динаміку рівня молекул середньої маси, можна відмітити, що при поступленні у всіх хворих рівень МСМ був значно підвищеним, особливо при наявності проявів НДСТ ($p < 0,001-0,01$). У дітей I групи рівень МСМ 254нм в 1,5 рази, а МСМ 280нм - у 1,6 разів вищий, ніж у дітей II групи ($p < 0,001$).

Зміни досліджуваних показників в організмі дітей, хворих на ускладнену пневмонію, відбувалися на фоні дисбалансу ферментів антиоксидантного захисту. Зокрема, рівень глутатіонредуктази знижений у дітей обох груп, особливо при наявності проявів НДСТ: I група - $0,13 \pm 0,002$, II група - $0,15 \pm 0,004$ нмоль/хв.г ($p < 0,001$). Значно підвищеними були показники глутатіонпероксидази у дітей як з проявами сполучнотканинної дисплазії ($0,3 \pm 0,003$, $p < 0,001$), так і без них - $0,26 \pm 0,002$ мкмоль/мг, ($p < 0,001$).

Досліджуючи імунологічну реактивність дітей з ускладненою пневмонією, відзначено, що у дітей з проявами сполучнотканинної дисплазії (I група), спостерігається більше виражене одночасне, системне (в сироватці крові), суттєве підвищення рівня прозапальних: ФНПа ($p < 0,001$), ІЛ-6 ($p < 0,001$), ІЛ-8 ($p < 0,001$) і протизапальних: ІЛ-4 ($p < 0,001$), ІЛ-10 ($p < 0,001$) цитокінів, ніж при відсутності ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини (II група, $p < 0,001$) (табл. 2). Підтримання імунного гомеостазу в ор-

Таблиця 2. Рівень імунологічних показників у дітей, хворих на пневмонію, до лікування (М±m, пг/мл)

Показники	Контрольна група (10)	Діти з НДСТ (I група, n=39)	Діти без НДСТ (II група, n=36)
1	2	3	4
Інтерлейкін-4	37,91±0,47	126,85±0,63**°	108,32±0,58**
Інтерлейкін-6	10,60±0,42	58,69±0,48**°	47,54±0,42**°
Інтерлейкін-8	21,38±0,60	143,74±0,65**°	101,39±0,76**°
Інтерлейкін-10	43,70±0,54	104,05±0,76**°	73,57±0,56**°
Фактор некрозу пухлин - α	12,28±0,45	68,15±0,51**°	46,25±0,44**°

Примітка: ** - $P_{2-3}, P_{2-4} < 0,001$; ° - $P_{3-4} < 0,001$

ганізмі дітей, хворих на ускладнену пневмонію на фоні недиференційованої дисплазії сполучної тканини, забезпечується комплексом механізмів зворотного зв'язку і збільшенням концентрації протизапальних цитокінів у сироватці крові: ІЛ-4 – до 126,85±0,63 ($p < 0,001$), ІЛ-10 – до 104,05±0,76 пг/мл ($p < 0,001$). У дітей без проявів сполучнотканинної дисплазії ці показники становили: 108,32±0,58 і 73,57±0,56 пг/мл відповідно ($p < 0,001$).

Висновки

На даний час існує деяка недооцінка значення недиференційованої дисплазії сполучної тканини, власне, у взаємозв'язку з асоційованою пневмонією. Необхідність біохімічного дослідження метаболізму структурних компонентів сполучної тканини у дітей з ускладненою пневмонією на тлі НДСТ безсумнівно й обумовлена тим, що «дефектні волокна» і вуглеводно-білкові комплекси сполучної тканини швидко втрачають свою структурність при впливі різних несприятливих факторів. Дослідження рівня ендогенної інтоксикації є одним з критеріїв важкості стану хворих на пневмонію, який погіршується прямо пропорційно збільшенню кількості ознак сполучнотканинної дисплазії. Баланс про- і протизапальних цитокінів є одним з ключових моментів, що визначає клінічний стан хворої на пневмонію дитини, особливо на фоні недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Тому фонову дисплазію сполучної тканини і пневмонію необхідно розглядати як єдиний, якісно новий процес, який потребує особливих підходів у діагностиці, лікуванні та реабілітації пацієнтів.

Література

1. Нечаева Г.И. Респираторная патология и дисплазия соединительной ткани: возможна ли единая концепция / Г.И. Нечаева, М.В. Вершинина, С.Е. Говорова // Пульмонология. - 2010. - №3. - С.5-10.
2. Нестеренко З. В. Особенности клинического течения болезней органов дыхания у детей с врожденной дисплазией соединительной ткани / З. В. Нестеренко // Український медичний альманах. - 2005. - Т.8, № 5. - С. 111-116.
3. Недиференційована дисплазія сполучної тканини у дітей: діагностика і тактика лікування / Т. В. Починок, М. М. Васюкова, Н. І. Горобець [та ін.] // Медицина транспорту України. - 2007. - № 1. - С. 85-92.
4. Калмыкова А. С. Синдром дисплазии соединительной ткани. Взгляд педиатра / А.С. Калмыкова, Т. С. Герасимова // Российский педиатрический журнал. - 2007. - № 5. - С. 27-30.
5. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение / Г. И. Нечаева, В. М. Яковлев, В. П. Конев [и др.] // Лечащий врач. - 2008. - № 2. - С. 22-28.
6. Сучасні підходи до класифікації пневмонії у дітей / Ю.Г. Антипкін, В.Г. Майданник, В.Ф. Лапшин [та ін.] // Педіатрія, акушерство і гінекологія. — 2010. — Т. 72, № 4. — С. 11-13.
7. Милковська-Димитрова Т. Врожденная соединительнотканная

малостойкость у децата / Т. Милковська-Димитрова, А. Карашов. - София.: Медицина и физкультура, 1987. - 189 с.

8. Кадурина Т. И. Дисплазия соединительной ткани [Руководство для врачей] / Т. И. Кадурина, В.Н. Горбунова. - СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2009. - 704с.

9. Практикум з біологічної хімії / під ред. О. Я. Склярова. - К.: Здоров'я, 2002. - 296 с.

10. Андреева Л.И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л.И. Андреева, Л.А.Кожемакин, А.А. Кишкин // Лабораторное дело. - 1988. - № 11. - С. 41-43.

11. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях: метод. рекомендации / Н.И. Габризян, Э.Р. Левицкий, А.А. Дмитриев [и др.] - М., 1985.-С.-11.

12. Іванюта Л.І. Ендогенна інтоксикація: причини виникнення, значення для клінічного застосування /Л.І. Іванюта, І.О. Баранецька //Здоровье женщины.- 2006.- №1(25). - С. 252–256.

Гаврилюк О.І.

Характеристика метаболічних порушень і імунологічної реактивності в організмі дітей, больных осложненной внебольничной пневмонией на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Резюме. Изучены особенности коллагенового обмена, состояния прооксидантно-антиоксидантной системы и цитокинового статуса у детей школьного возраста, больных осложненной внебольничной пневмонией на почве недифференцированной дисплазии соединительной ткани. У детей с проявлениями соединительнотканной дисплазии до лечения выявили повышенное содержание оксипролина ($p < 0,001$). При наличии у детей проявлений дисплазии соединительной ткани исходный уровень активных продуктов тиобарбитуровой кислоты и диеновых конъюгатов был существенно выше ($p < 0,001$) в сравнении с детьми без признаков соединительнотканной дисплазии. Все изменения в организме детей, больных осложненной пневмонией, происходили на почве дисбаланса ферментов антиоксидантной защиты и проявлений эндогенной интоксикации. У детей с проявлениями соединительнотканной дисплазии, наблюдается более выраженное одновременное, системное (в сыворотке крови), существенное повышение уровня провоспалительных: ФНОα ($p < 0,001$), ИЛ-6 ($p < 0,001$), ИЛ-8 ($p < 0,001$) и противовоспалительных: ИЛ-4 ($p < 0,001$), ИЛ-10 ($p < 0,001$) цитокинов, чем при отсутствии признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани ($p < 0,001$).

Ключевые слова: оксипролин, про- и антиоксиданты, цитокины, пневмония, дисплазия, дети.

Наврылюк О.І.

The Characteristic of Metabolic Disorders and Immunologic Response in Children with Complicated Outpatient Pneumonia on the Basis of Undifferentiated Dysplasia of the Connective Tissue

Summary. The peculiarities of the collagen exchange, the state of the prooxydant system and the cytokine status of the school-aged children with complicated outpatient pneumonia on the basis of the undifferentiated dysplasia of the connective tissue were studied. In children with the signs of the connective tissue dysplasia the increased level of oxyproline was revealed. In the signs of the connective tissue dysplasia in children the level of active products of thiobarbituric acid and dienic conjugative was profoundly higher ($p < 0,001$) than in children without the signs of the connective tissue dysplasia. All changes in children's organism with complicated pneumonia were observed on the basis of enzyme's disbalance of the antioxidant defense and the signs on the endogenic intoxication. In children with connective tissue dysplasia the simultaneous systemic increased of the proinflammatory factor of tumour necrosis α ($p < 0,001$), interleukin-6 ($p < 0,001$), interleukin-8 ($p < 0,001$) and antiinflammatory interleukin-4 ($p < 0,001$), interleukin-10 ($p < 0,001$) of the cytokines are observed more than in the absence of the signs of undifferentiated connective tissue dysplasia.

Key words: oxyproline, pro and antioxydants, cytokines, pneumonia, dysplasia, children.

Надійшла 26.12.2011 року.