

УДК616-092+616.24-002+613.953+616.155.194+616-08.

Цимбаліста О.Л., Гаріджук Л.І.

Клініко-лабораторна характеристика ускладненої пневмонії у дітей раннього віку на тлі залізодефіцитної анеміїКафедра дитячих хвороб факультету післядипломної освіти (зав. каф. – проф. О.Л.Цимбаліста)
ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Резюме. Обстежено 160 дітей віком від двох місяців до трьох років, хворих на ускладнену пневмонію, із них 120 – у поєднанні із залізодефіцитною анемією. Найбільш об'єктивними критеріями активності запалення є динаміка прозапальних (ІЛ-6 і ФНПа) цитокінів і протизапального – ІЛ-4. З наростанням ступеня дефіциту заліза збільшується їх вміст у сироватці крові. Паралельно зменшується рівень γ – глобулінової та зростає – α_2 глобулінової фракції білків. С-реактивний білок не є об'єктивним критерієм активності запалення, так як вміст його у сироватці крові змінюється незначно.

Ключові слова: діти, пневмонія, анемія, запалення.**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.**

Пневмонія залишається однією з актуальних проблем клінічної педіатрії. На особливу увагу заслуговують випадки перебігу пневмонії (Пн) на тлі обтяженого преморбідного фону чи супутньої патології [1, 2]. При цьому значне місце відводиться цитокінам – низькомолекулярним білкам, біологічна активність яких здійснюється через специфічні рецептори, розміщені на клітинних мембранах. Запальна реакція, що формується з їх участю, служить основою розвитку імунної відповіді [10]. Головним індуктором реакції гострої фази запального процесу є інтерлейкін-6 (ІЛ-6), який стимулює продукцію білків гострої фази, кортикотропіну, диференціювання В-лімфоцитів і синтез імуноглобулінів, зумовлює гарячку. ІЛ-6 мобілізує імунну відповідь організму на бактеріальну агресію [3, 4]. Основним медіатором, який утворюється в організмі у відповідь на виникнення патогенних бактерій, ліпополісахаридів мікробної стінки, є фактор некрозу пухлин альфа (ФНПа). Останній є одним із центральних регуляторів факторів природного імунітету [13]. Паралельно з активацією системи прозапальних цитокінів включається і система протизапальної відповіді організму. Одним з найважливіших протизапальних цитокінів є інтерлейкін (ІЛ-4), який пригнічує продукцію прозапальних цитокінів [3, 4, 5]. Основна функція ІЛ-4 полягає в посиленні проліферації В-лімфоцитів, переключенні синтезу ІgG₁ на ІgG₄ і ІgE.

Важливе діагностичне значення має кількісне визначення С-реактивного білка (СРБ), який є білком гострої фази, найбільш чутливим і швидким індикатором ушкодження тканин при запаленні [9]. Свою назву він одержав через здатність преципітувати (осаджувати) С-полісахарид клітинної мембрани пневмококу. СРБ підсилює рухливість лейкоцитів, зв'язується з Т-лімфоцитами, впливає на їх функціональну активність, ініціюючи реакції преципітації, фагоцитозу і зв'язування комплементу. Синтезується безпосередньо в гепатоцитах й ініціюється антигенами, імунними комплексами, бактеріями, грибами. Підвищення СРБ у крові починається через 14-24 години з моменту початку запалення і зникає в ході реконвалесценції. Рівень СРБ в сироватці відображає інтенсивність запального процесу і контроль за ним важливий для моніторингу захворювань.

При ускладнених пневмоніях у дітей раннього віку на перший план шляхів природної детоксикації виступають серйозні зрушення з боку білково-синтетичної функції печінки та інших природних процесів детоксикації організму

[9]. Зміни білкових фракцій крові в ранньому віці дають можливість оцінювати в динаміці стан захисних сил організму та вираженість метаболічних змін в організмі дітей [8, 11].

Мета роботи – вивчити активність запалення за вмістом СРБ, ІЛ-4, ІЛ-6, ФНПа та протеїнів в сироватці крові дітей раннього віку, хворих на ускладнену пневмонію на тлі залізодефіцитної анемії.

Матеріал і методи дослідження

В основу роботи покладено результати клініко-лабораторного обстеження 160 дітей віком від двох місяців до трьох років, хворих на ускладнену пневмонію, із них 120 - на тлі залізодефіцитної анемії (ЗДА), які знаходились на стаціонарному лікуванні у педіатрично-діагностичному відділенні ОДКЛ м. Івано-Франківська. Верифікація діагнозу базувалася на даних анамнезу, клінічних синдромів, результатів клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження і проводились згідно з Протоколом надання медичної допомоги дітям за фахом «дитяча пульмонологія» МОЗ України №18 від 13.01.2005 року [7]. Тяжкість пневмонії у дітей при госпіталізації визначали за індексом і шкалою тяжкості. [12]. На час поступлення в стаціонар індекс тяжкості захворювання перевищував 71 бал, що відповідало показнику необхідності госпіталізації.

Діагноз анемії, диференційна діагностика для визначення її генезу, ступеня важкості та лікування проводились згідно з наказом МОЗ України від 10.01.2005р. №9 [6]. Формування груп здійснювали за принципом випадковості.

Залежно від результатів обстеження і тактики лікування усіх дітей розподілено на групи: Іа – пневмонія без анемії, Іб, Ів, Іг – поєднання пневмонії з анемією легкого, середнього і важкого ступенів відповідно. Контрольну групу склали 10 практично здорових дітей того ж віку.

Із великого сімейства цитокінів ми вивчали рівень найбільш значимих в запальному процесі прозапальних інтерлейкінів ІЛ-6, ФНП- α , які ініціюють запуск цілого каскаду медіаторів запальної реакції при запаленні і протизапального ІЛ-4. Визначення рівнів ІЛ-6, ФНПа, ІЛ-4 проводили за методикою фірми-виробника імуноферментним аналізом з використанням стандартних наборів фірми «Вектор Бест» (Росія). Нормальні величини останніх у сироватці крові дітей раннього віку для ІЛ-4 склали (56,1 \pm 0,83) пг/мл, ІЛ-6 – (13,1 \pm 0,70) пг/мл та ФНПа – (28,5 \pm 1,42) пг/мл.

Визначення рівня СРБ проводилось за допомогою принципу латексної аглютинації (НВЛ «Гранум», Україна). Антиген (анти-тіла проти С-реактивного білку), що адсорбований на нейтральних частинках латексу, вступає в реакцію аглютинації з С-реактивним білком. У здорових дітей вміст СРБ у сироватці крові складає \leq 6 мг/л. Визначення білкових фракцій сироватки крові проводилось методом електрофорезу на мембранах із ацетат целюлози. Принцип електрофорезного розділення білків спрямований на різній швидкості руху молекул білків сироватки крові в постійному електричному полі визначеної напруги. Розділені білкові фракції фарбуються барвником. Інтенсивність фарбування білкових фракцій пропорційна їх кількості. Нормальні показники альбумінів становили 46,9-61,4%, α_1 -глобулінів – 2,2-4,2%, α_2 -глобулінів – 7,9-10,9%, β -глобулінів – 10,2-18,3%, γ -глобулінів – 17,6-25,4%, загального білку – 66-87 г/л, альбуміно-глобулінового коефіцієнту 1,2-2,0.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали з використанням ліцензованих пакетів статистичного аналізу Microsoft Excel та Statistica 5.5, зокрема, програм описової статистики, а для визначення достовірності використовували коефіцієнт Ст'юдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Важкість стану дітей при поступленні визначалась токсичним, гнійно-легеневим синдромом, дихальною недостатністю, а у частини із них – поєднанням цих синдромів. Отримані результати досліджень вказують на зміни активності цитокінів при маніфестації клініко-лабораторних проявів пневмонії у дітей раннього віку, про що свідчать розмахи варіації та значення сигми. Для пневмонії характерним є суттєве збільшення сироваткових рівнів прозапальних цитокінів у всіх групах хворих дітей паралельно зі ступенем тяжкості пневмонії і анемічним синдромом (Табл. 1).

Вивчення основних показників білкового гомеостазу при госпіталізації дітей виявило зниження рівня загального білка, γ – глобулінової та паралельно підвищення рівня α_2 – глобулінової фракції. Показники білкового спектру сироватки крові свідчать про напруженість у системі природних шляхів детоксикації у дітей, хворих на ускладнену пневмонію у поєднанні із ЗДА (Табл. 2). Білково-синтетична функція печінки у дітей, що знаходились під нашим спостереженням, суттєво порушується, і показники, що досліджувались, істотно змінюються.

Порівняльний аналіз вмісту протеїнів сироватки крові виявив більші зміни вказаних показників у дітей при наростанні ступеня дефіциту заліза (ДЗ). В усіх групах спостерігалось прогресуюче зниження вмісту загального білка та γ – глобулінової фракції. Найбільше у дітей, хворих на ускладнену пневмонію у поєднанні із ЗДА середнього та важкого ступенів ($p < 0,001$), що вказує також і на неадекватну імунну відповідь організму на бактеріальну агресію. Паралельно відзначалось підвищення рівня α_2 – глобулінової фракції. Так, при УПн. без анемічного синдрому спостерігалось найбільше його підвищення. При УПн. із ЗДА середнього і важкого ступенів запальна відповідь α_2 – глобулінової фракції значно знижена ($p < 0,001$). Цим пояснюється важкість перебігу і зростання частоти ускладнень пневмонії з наростанням ступеня дефіциту заліза.

Вміст ІЛ-6 у 3,6 рази підвищений у дітей, хворих на ускладнену пневмонію без анемії, до $(46,50 \pm 2,12)$ пг/мл ($p < 0,001$) і надалі збільшується в міру наростання тяжкості ЗДА: до $(55,40 \pm 2,88)$ пг/мл - при легкому ступені ($p < 0,05$), до $(71,35 \pm 3,14)$ пг/мл - при середньому ($p < 0,001$) і до $(109,4 \pm 3,85)$ пг/мл ($p < 0,001$) - при важкому ступені ЗДА. Максимально відображає активність запалення в організмі дітей ФНП α : вміст його в найбільшій мірі зростає залежно від ступеня дефіциту заліза: у дітей без анемії рівень його підвищений у 4,7 рази: до $(134,15 \pm 2,51)$ пг/мл ($p < 0,001$) і зростає до $(147,35 \pm 2,06)$ пг/мл ($p < 0,01$) - при легкому, до $(173,35 \pm 2,54)$ пг/мл ($p < 0,001$) – при середньому і до $(201,15 \pm 2,97)$ пг/мл ($p < 0,01$) – при важкому ступені. Як цитокін багатофункціональної біологічної дії, ФНП α є одним із основних регуляторів природної резистентності і синтезується у відповідь на вплив ліпополісахаридів клітин грамнегативних бактерій. Очевидно, з наростанням тяжкості анемії зростає бакте-

Таблиця 1. Показники цитокінового статусу у дітей, хворих на ускладнену пневмонію на тлі залізодефіцитної анемії, до лікування (M \pm m, пг/мл)

Показники	Контрольна група, n=10 I група	Діти, хворі на УП без ЗДА n=20 II група	Діти, хворі на УП + ЗДА легкого ст. n=20 III група	Діти, хворі на УП + ЗДА середнього ст. n=20 IV група	Діти, хворі на УП + ЗДА важкого ст. n=20 V група
ІЛ-4	56,1 \pm 0,83	81,99 \pm 1,31*	81,41 \pm 1,28*	91,45 \pm 0,79* Δ	107,05 \pm 1,34* Δ
ІЛ-6	13,1 \pm 0,70	46,50 \pm 2,12*	55,40 \pm 2,88* \circ	71,35 \pm 3,14* Δ	109,4 \pm 3,85* Δ
ФНП α	28,5 \pm 1,42	134,15 \pm 2,51*	147,35 \pm 2,06* \circ	173,35 \pm 2,54* Δ	201,15 \pm 2,97* Δ

Примітка: * - достовірність розбіжностей між показниками групи контролю та досліджуваних груп, $p < 0,01-0,001$; \circ - достовірність розбіжностей між показниками II:III, II:IV, II:V груп, $p < 0,01-0,001$; Δ - достовірність розбіжностей між показниками III:IV, III:V груп, $p < 0,01-0,001$; " - достовірність розбіжностей між показниками IV:V груп, $p < 0,01-0,001$

ріальна агресія. Паралельно з активацією прозапальних факторів імунної системи для ліквідації бактеріальної інфекції включається і система протизапальних цитокінів: проліферацію і диференціацію В-лімфоцитів стимулюють як прозапальний цитокін ІЛ-6, так і протизапальний – ІЛ-4. У досліджуваній групі дітей виявлено одночасне підвищення ІЛ-4: у дітей без анемії і при ЗДА легкого ступеня однаковий його рівень, а зростання його спостерігається при середньому ступені до $(91,45 \pm 0,79)$ пг/мл ($p < 0,001$) і важкому ступені анемії – до $(107,05 \pm 1,34)$ пг/мл ($p < 0,001$).

Нормальний і помірно підвищений рівень С-РБ до $(11,9)$ мг/л у дітей з ускладненим перебігом пневмонії зустрічається доволі часто: від 40,0% - при пневмонії без анемії у більшості випадків – при поєднанні із дефіцитом заліза (від 57,5% - при I ст. до 82,5% - при III ст.), (Табл. 3). Підвищення частоти рівня СРБ у сироватці крові в межах 12-23,9 мг/л, відповідно знижується з наростанням ступеня дефіциту заліза. Вміст СРБ > 24 мг/л крайне рідко виявлено при II ст. (2,5%) і не визначається при III ст. тяжкості ЗДА і серед усіх дітей – тільки у 5,0% випадків. Відповідно середнє значення СРБ у дітей з ускладненою пневмонією є помірно підвищеним при ускладненій пневмонії без анемії $(7,8 \pm 0,92)$ мг/л і при поєднанні із ЗДА I ст. $(6,8 \pm 0,90)$ мг/л і не відображає тяжкості запального процесу в організмі.

Висновки

У дітей раннього віку, хворих на ускладнену пневмонію

Таблиця 2. Показники білково-синтетичної функції печінки у дітей раннього віку, хворих на ускладнену пневмонію у поєднанні із залізодефіцитною анемією до початку лікування (M \pm m)

Показники	Контрольна група (I) n=20 1 гр.	Діти, хворі на УП без анемії (IIa) n=40 2 гр.	Діти, хворі на УП+ЗДА легкого ст. (IIб) n=40 3 гр.	Діти, хворі на УП+ЗДА середнього ст. (IV) n=40 4 гр.	Діти, хворі на УП + ЗДА важкого ст. (IIг) n=40 5 гр.
Загальний білок г/л	70,35 \pm 0,84	60,90 \pm 0,54*	60,73 \pm 0,55*	58,40 \pm 0,47 Δ	55,90 \pm 0,60* Δ
Альбуміни %	58,59 \pm 0,53	53,78 \pm 0,44*	54,34 \pm 0,42*	58,48 \pm 0,42 Δ	60,74 \pm 0,49* Δ
Глобуліни: %	41,41 \pm 0,59	46,22 \pm 0,60*	45,66 \pm 0,76*	41,52 \pm 0,85 Δ	39,26 \pm 0,73 Δ
Фракція $-\alpha_1$ %	3,12 \pm 0,14	4,25 \pm 0,34*	4,19 \pm 0,33*	3,67 \pm 0,30	3,42 \pm 0,27
Фракція $-\alpha_2$ %	8,84 \pm 0,17	16,25 \pm 0,26*	16,21 \pm 0,21*	14,07 \pm 0,23* Δ	13,39 \pm 0,20* Δ
Фракція $-\beta$ %	11,05 \pm 0,23	13,56 \pm 0,17*	12,67 \pm 0,13*	12,32 \pm 0,23*	11,15 \pm 0,27 Δ
Фракція $-\gamma$ %	18,4 \pm 0,24	12,16 \pm 0,21*	12,59 \pm 0,18*	11,46 \pm 0,20* Δ	11,30 \pm 0,34* Δ
Коефіцієнт А/Г, ум. од.	1,41 \pm 0,03	1,16 \pm 0,02*	1,19 \pm 0,02*	1,40 \pm 0,01 Δ	1,55 \pm 0,01* Δ

Примітка: P - * - дані вірогідні відносно контролю; \circ - дані вірогідні відносно 2:3, 2:4, 2:5, Δ - дані вірогідні відносно 3:4, 3:5, " - дані вірогідні відносно 4:5

Таблиця 3. Показники СРП в сироватці крові дітей, хворих на ускладнену пневмонію у поєднанні із ЗДА до лікування

Рівні СРП	Контроль-на група n=10		Діти із УП											
			Без анемії n=40		ЗДА Іст. n=40		ЗДА Іст. n=40		ЗДА Іст. n=40		Всього із ЗДА n=120			
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%		
≤ 6 мг/л	6	60,0	7	17,5	8	20,0	12	30,0	16	40,0	36	30,0		
≥ 6,1-11,9 мг/л	4	40,0	9	22,5	15	37,5	17	42,5	17	42,5	49	40,8		
≥ 12-23,9 мг/л			19	47,5	12	30,0	10	25,0	7	17,5	29	24,2		
≥ 24 мг/л			5	12,5	5	12,5	1	2,5			6	5,0		

на тлі ЗДА, найбільш об'єктивним критерієм активності запалення є ІЛ-4, ІЛ-6, ФНП α .

У міру наростання тяжкості дефіциту заліза збільшується вміст у сироватці крові прозапальних ІЛ-6, ФНП α , а також включається протизапальна система імунної відповіді (ІЛ-4), які в сукупності визначають інтенсивність відповіді організму дитини на бактеріальну агресію.

Протеїнограма при ускладненій пневмонії у дітей відображає порушення білково-синтетичної функції печінки, ніж запалення: з наростанням ступеня тяжкості дефіциту заліза знижується вміст загального білка, γ – глобулінової фракції – при середньому і тяжкому ступені анемії.

СРБ не є об'єктивним критерієм запалення при ускладненій пневмонії на фоні залізодефіцитної анемії, оскільки з наростанням тяжкості останньої зменшується частота підвищеного вмісту ЦРБ.

Перспективи подальших досліджень

Вивчення динаміки активності запалення у дітей, хворих на ускладнену пневмонію на тлі ЗДА, у процесі лікування з використанням препарату багатовекторної дії α – Ліпоєвої кислоти.

Літератури

1. Антипкін Ю.Г. Наукові та практичні питання дитячої пульмонології: Матеріали 11-го з'їзду педіатрів України "Актуальні проблеми педіатрії на сучасному етапі"/Ю. Г. Антипкін. – Київ. – 2005. – 93 с.
2. Гаріджук Л.І. Фактори ризику ускладненої пневмонії у поєднанні з дефіцитом заліза у дітей раннього віку / Л.І. Гаріджук // Галицький лікарський вісник - 2011. - №2. – С. – 28-30.
3. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. / Г.Н. Дранник // М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003.
4. Казмірчук В.С. Клінічна імунологія і алергологія / В.С. Казмірчук, Л.В. Ковальчук. – Вінниця: НОВА КНИГА, 2006. – 528 с.
5. Мейл, Д. Иммунология / Д. Мейл, Дж. Бростофф, Д.Б. Рот, А. Ройт / Пер. С. англ. – М.: логасфера, 2007 – 568с.
6. Наказ МОЗ України №9 від 10.01.2005 Про затвердження

Протоколу "Лікування залізодефіцитної анемії у дітей".

7. Наказ МОЗ України № 18 від 13.01.2005 Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю "Дитяча пульмонологія".

8. Серний О.В. Клініко-параклінічна характеристика синдрому ендотоксикозу у дітей раннього віку при гострих тяжких пневмоніях / О.В. Серний // Перинатологія та педіатрія – 2004.-№2.-С. 25-34.

9. Сорока Т.М. Клінічна лабораторна діагностика. / Т.М. Сорока // Львів, 2008. – С. 15-16.

10. Цибулькин А.П. Иммунная система человека – от защиты к патологии / А.П. Цибулькин // Казан. мед. Журн. – 2006. - №1. – С. 1-7.

11. Яценко Ю.Б. Діагностичні клінічно-лабораторні показники бактерійної пневмонії у дітей грудного віку / Ю.Б. Яценко, Л.А. Іванова, Л.В. Яценко // Львівський медичний часопис – 2003.-№3.-С. 27-29.

12. Fine M.J. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. / M.J. Fine, T.E. Auble, D.M. Yealy et al. // N. Engl. J. Med. – 1997. – 336. – P. 243-250.

13. O'Brien DP, Briles DE, Szalai AH. Tumor necrosis factor alfa receptor I is important for survival from Streptococcus pneumoniae infections. Infect. and immune. 1999; 67(2): 595-601.

Цимбаліста О.Л., Гаріджук Л.І.

Клинико-лабораторная характеристика осложненной пневмонии у детей раннего возраста на почве железодефицитной анемии

Резюме. Обследовано 160 детей в возрасте от двух месяцев до трех лет, больных осложненной пневмонией, с них 120 - в сочетании с железодефицитной анемией. Наиболее объективными критериями активности воспаления динамика провоспалительных (ИЛ-6 и ФНП α) цитокинов и противовоспалительного - ИЛ-4. С нарастанием степени дефицита железа увеличивается их содержание в сыворотке крови. Параллельно снижается уровень γ - глобулиновой и растет - α_2 глобулиновой фракций белков. СРБ не является объективным критерием активности воспаления, так как содержание его в сыворотке крови меняется очень мало.

Tsybalista O.L., Haridzhuk L.I.

Clinico-Laboratory Characteristics of Complicated Pneumonia in Young Children Against the Background of Iron Deficiency Anemia

Summary. 160 children from two months to three years of age suffering from the complicated pneumonia, among them in 120 children - in combination with iron deficiency anemia have been examined. The most objective criteria of the inflammation activity is the dynamics of the inflammatory (IL-6 and TNF) and anti-inflammatory cytokine- IL-4. Their contents in the blood serum increases with growing of the iron deficiency degree. Parallel with this the level of globulin decreases and the level of globulin fraction increases. C-reactive protein is not an objective criterion of inflammation activity as its contents in the serum changes only a little.

Key words: children, pneumonia, anemia, inflammation.

Надійшла 19.03.2012 року.