

УДК 616-036+616.24-002+616.921.5+613.95

Пиллюк І.І.

Прогнозування ризику розвитку пневмонії у дітей, які часто хворіють на гострі респіраторні захворювання

Кафедра дитячих інфекційних хвороб (зав.каф. – проф. Г.Б. Матейко)

Івано-Франківського національного медичного університету

e-mail:pylyukiryna@bigmir.net

Резюме. Робота присвячена розробці методу прогнозування ризику розвитку пневмонії у дітей, які часто хворіють на гострі респіраторні захворювання на основі вивчення показників імунного статусу, а саме визначення в сироватці крові рівня інтерлейкіну (ІЛ) -2,-4, співвідношення ІЛ-2/ІЛ-4 та концентрації β 2-мікроглобуліну (β 2-МГ).

Матеріали і методи. Обстежено 100 дітей віком від 3 до 8 років, які часто хворіють на ГРЗ, серед яких пневмонію на фоні ГРЗ діагностовано у 60 дітей, а в 40 дітей дане ускладнення не розвинулось. У всіх обстежених визначали у сироватці крові вміст ІЛ-2, ІЛ-4, співвідношення ІЛ-2/ІЛ-4 та рівень β 2-МГ.

Результати. Встановлено, що на 1-2 день хвороби показники сироваткових концентрацій ІЛ-2 нижче 220 пг/мл реєстрували у (81,6 %) дітей, ІЛ-4 вище 10 пг/мл - у (86,6 %) дітей, співвідношення ІЛ-2/ІЛ-4 нижче 20 - у (81,6 %) та зниження вмісту β 2-МГ нижче 3,0 пг/мл - у (85,0 %) дітей, в яких ГРЗ ускладнилось пневмонією.

Висновки. Недостатня активація Th1 ланки імунітету, про що свідчить зниження рівня ІЛ-2 при посиленій секреції ІЛ-4, супроводжується зниженням співвідношення ІЛ-2/ІЛ-4 і вказує на домінування Th2 типу імунної відповіді. Саме недостатність клітинної імунної відповіді, зниження рівня β 2-МГ, що служить маркером імуносупресії, призводить до розвитку пневмонії у дітей, які часто хворіють на ГРЗ. Такий мінімальний набір імунологічних тестів у вигляді показників співвідношення ІЛ-2/ІЛ-4 та рівня ІЛ-2, ІЛ-4 і β 2-МГ є достатньо інформативними для прогнозування ризику розвитку пневмонії.

Ключові слова: діти, які часто хворіють на ГРЗ, пневмонія, прогнозування.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Захворювання органів дихання займають провідне місце у структурі дитячої патології, серед якої близько 85% становлять гострі респіраторні захворювання (ГРЗ). За даними різних авторів діти, які часто хворіють на ГРЗ, у популяції дитячого населення становлять в середньому 18-20%, серед них діти дошкільного віку – 40%, молодшого шкільного віку – 15%. Актуальність проблеми ГРЗ у дітей, які часто хворіють, пов'язана з високою частотою їх ускладненого перебігу з розвитком отитів, синуситів та пневмоній (10 - 30% випадків). Відзначено прямий зв'язок між частотою госпіталізації дітей з пневмонією і сезонним ростом захворюваності на ГРЗ [1,2]. Часті ГРЗ індукують тимчасову імуносупресію, що призводить до формування замкнутого кола «інфекція-імуносупресія-інфекція», сприяючи розвитку захворювань носо-, ротоглотки, бронхів та легень, зокрема пневмонії [7, 8, 3].

Пневмонії, пов'язані з ГРЗ, найчастіше розвивались в кінці першого на початку другого тижня хвороби. Трудність їх своєчасної діагностики полягає в тому, що виникають вони на фоні проявів респіраторного синдрому, які маскують початкові ознаки ураження нижніх дихальних шляхів. Саме тому, на нашу думку, для повсякденної клінічної практики доцільний термін «пневмонії, пов'язані з ГРЗ», на відміну від інших негоспітальних пневмоній, збудниками яких є бактерійні агенти.

Призначення антибактерійної терапії у хворих на ГРЗ повинно бути обґрунтованим. Саме у таких хворих найчастіше безпідставно використовують антибактерійні засоби, що сприяють росту антибіотикостійких штамів мікроорганізмів, які крім смертельної небезпеки, пацієнтам загрожують колосальними економічними затратами, підвищуючи вартість лікування.

У ранні терміни ГРЗ відсутність специфічних змін –

лімфоцитозу, лейкопенії – не дозволяють рекомендувати гемограму як основний доступний діагностичний критерій для визначення показників до антибіотикотерапії у дітей, які часто хворіють на ГРЗ.

Серед перспективних напрямків, які значною мірою сприятимуть вирішенню даної проблеми, а саме розробці об'єктивних критеріїв призначення антибактерійних засобів, важливе місце займає використання методів прогнозування ризику розвитку пневмонії, як одного з найбільш частих бактерійних ускладнень ГРЗ. Відомий метод прогнозування розвитку ускладнень ГРЗ у дітей шляхом визначення кількості нейтрофілів периферійної крові, які експресують рецептори до Fc γ фрагменту імуноглобуліну G (Fc γ G) в реакції розеткоутворення з еритроцитами барана. Проте даний метод не враховує показників імунного статусу [6]. Також відомий спосіб прогнозування бактерійних ускладнень грипу і гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) шляхом дослідження показників периферійної крові та імунної системи. Проте, недоліком його є визначення великої кількості лабораторних показників, а також неможливість використання шкали даних показників у дітей. Слід зазначити, що для прогнозування ризику ускладнень ГРВІ визначали імунологічні показники спонтанного та індукованого інтерферону- γ (ІФН- γ) і розрахунок його індексу стимуляції (ІС ІФН- γ), індексу активації лімфоцитів (ІАЛ ІФН- γ) [5]. Однак, вибрані критерії недостатньо відображають зміни в клітинній та гуморальній ланках імунітету, а саме співвідношення субпопуляцій лімфоцитів Th1 і Th2 типів, яке визначатиме характер імунної відповіді організму дитини на ГРЗ.

Відомо, що у дітей, які часто хворіють на ГРЗ, визнається переважання імунної відповіді по шляху Th2 типу. При цьому індукована продукція прозапальних цитокінів недостатня для адекватної відповіді, що свідчить про зниження резервних можливостей імунної системи і є результатом тривалого та масивного антигенного навантаження на організм дитини [8, 4].

До імунної відповіді залучаються клітини І класу головного комплексу гістосумісності (ГКГ), легкою частиною молекул яких є β 2-МГ. Він бере участь в організації контролю імунітету за антигенним гомеостазом організму, в основі якого лежить феномен «розпізнавання свого», що здійснюється за допомогою універсального механізму асоціації ідентифікованого антигену з молекулами ГКГ. Як відомо, молекули І класу є трансмембранними глікопротеїдами і експресуються практично на всіх клітинах, які містять ядро (лімфоцити, епітеліоцити, гепатоцити) і відображають активність імунопатологічних процесів. Таким чином, до процесу імунної відповіді обов'язково залучаються клітини І класу ГКГ та β 2-МГ у сироватці крові, які є достатньо інформативними серологічними маркерами функціонального стану активації Т-клітинного імунітету [3].

Мета дослідження: розробити метод раннього прогнозування ризику розвитку пневмонії у хворих на ГРЗ дітей шляхом визначення в сироватці крові на 1-2 день захворювання рівнів ІЛ-2, ІЛ-4, співвідношення ІЛ-2/ІЛ-4 та вмісту β 2-МГ, який був би доступним у використанні в практичній охороні здоров'я.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 100 дітей дошкільного та раннього шкільного віку (від 3 до 8 років), які часто хворіють на ГРЗ (6 і більше разів на

Таблиця 1. Концентрація ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-2/ІЛ-4 та β2-МГ у сироватці крові дітей, які часто хворіють на ГРЗ (M±m)

Показник	Контрольна група (n=30)	Діти у яких ГРЗ	
		ускладнилось пневмонією (n=60)	не ускладнилось пневмонією (n=40)
1	2	3	4
ІЛ-2, пг/мл	512,15±67,20	208,27±25,43*	327,36±51,28*,°
ІЛ-4, пг/мл	3,11±0,29	10,54±0,37*	6,05±0,46*,°
ІЛ-2/ІЛ-4	160,6±34,2	19,75	56,12
β2-МГ, мкг/мл	7,59±0,73	2,89±0,30*	5,35±0,53*,°

Примітки: * – розходження вірогідне стосовно показника дітей в контрольній групі (p<0,05-0,001); ° – розходження вірогідне стосовно показника в дітей в яких ГРЗ ускладнилось та не ускладнилось пневмонією (p<0,05-0,001)

рік) рандомізованих за віком, статтю, серед яких пневмонію під час ГРЗ діагностовано у 60 дітей, а в 40 дітей дане ускладнення не розвинулось. Контрольну групу склали 20 практично здорових дітей такого ж віку.

У всіх обстежених визначали вміст ІЛ-2, ІЛ-4, співвідношення ІЛ-2/ІЛ-4, та рівень β2-МГ. Визначали в сироватці крові методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням тест-систем фірм «Origenium» (Фінляндія) – ІЛ-2, «Вектор Бест» (Росія) – ІЛ-4 та «Orgentec» (Німеччина) – β2-МГ в централізованій лабораторії з діагностики ВІЛ-інфекції, токсоплазмозу, венеричних захворювань та вірусних гепатитів обласної клінічної інфекційної лікарні.

Результати дослідження та їх обговорення

На підставі аналізу проведеного лабораторного дослідження (табл.1) пневмонію діагностували у хворих на ГРЗ дітей при зниженні у сироватці крові рівня ІЛ-2 в 2,4 рази, порівняно зі здоровими дітьми (відповідно 208,27±25,43 проти 512,15±67,20 пг/мл, p<0,001).

При цьому показник ІЛ-2 нижче 220 пг/мл реєстрували у (81,6%) дітей, в яких ГРЗ ускладнилось пневмонією. Частота розвитку пневмонії при відсутності даного показника у дітей з ГРЗ становила (18,3%). Концентрація ІЛ-2 у сироватці крові дітей, в яких дане ускладнення не розвинулось, була в 1,6 рази нижчою від норми (відповідно 327,36±51,28 проти 512,15±67,20 пг/мл, p<0,05). При рівні показника ІЛ-2 вище 320 пг/мл в (76,6%) дітей ГРЗ не ускладнювалось пневмонією.

Підвищення рівня ІЛ-4 у сироватці крові в 3,4 рази, порівняно з нормою, виявлено у дітей, в яких ГРЗ ускладнилось пневмонією (відповідно 10,54±0,37 проти 3,11±0,29 пг/мл, p<0,001). При рівні показника ІЛ-4 вище 10 пг/мл у (86,6%) дітей розвинулось дане ускладнення ГРЗ, а при рівні ІЛ-4 нижче 10 пг/мл у (88,3%) дітей ГРЗ не ускладнилось пневмонією. Частота розвитку пневмонії при відсутності показника ІЛ-4 вище 10 пг/мл становила (13,3%). Концентрація цього цитокіну у дітей, в яких ГРЗ не ускладнилось пневмонією, була в 1,9 рази вищою порівняно зі здоровими дітьми (відповідно 6,05±0,46 проти 3,11±0,29 пг/мл, p<0,001).

Частоту розвитку пневмонії у дітей, які часто хворіють на ГРЗ за наявності у дітей відповідних показників вмісту ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-2/ІЛ-4, ІФН-γ та β2-МГ представлено в таблиці 2.

При показниках співвідношення ІЛ-4/ІЛ-2 нижче 50 у (81,6%) дітей ГРЗ ускладнилось пневмонією, а при вище 50 у (85,0%) дітей дане ускладнення ГРЗ не розвинулось. Частота розвитку пневмонії за відсутності показника співвідношення ІЛ-4/ІЛ-2 нижче 20 становила (18,3%).

Ускладнилось ГРЗ пневмонією у дітей при зниженні показника вмісту в сироватці крові β2-МГ в 2,6 рази, порівняно з нормою (відповідно 2,89±0,30 проти 7,59±0,73 мкг/мл, p<0,001). У (85,0%) дітей ГРЗ ускладнювалось пневмонією при показниках вмісту β2-МГ нижче 3,0 пг/мл, а при відсутності даного показника частота її розвитку становила (15,0%). Концентрація β2-МГ у дітей, в яких не розвинулась пневмонія, в 1,4 рази була нижчою, порівняно з нормою (відповідно 5,35±0,53 проти 7,59±0,73 мкг/мл, p<0,02). ГРЗ не ускладнювалось пневмонією при рівні β2-МГ вище 5,0 пг/мл у (81,6%) дітей.

Висновки

1. При аналізі змін показників імунного статусу можна оцінити ризик розвитку пневмонії, як ускладнення ГРЗ у дітей, які часто хворіють. Процент точності прогнозу підвищився при використанні, крім показників ІЛ-2, ІЛ-4 та їх співвідношення (ІЛ-2/ІЛ-4), ще й показника вмісту β2-МГ. Саме відібране поєднання мінімального набору показників є достатньо інформативним для адекватної оцінки функціонального стану імунної системи дитини.

2. Отримані дані свідчать, що умовою розвитку ускладнення ГРЗ пневмонією у дітей, які часто хворіють, є недостатня активація Th1 ланки імунітету, про що свідчить зниження рівня ІЛ-2 при посиленій секреції ІЛ-4, що супроводжується зниженням співвідношення ІЛ-2/ІЛ-4, і вказує на домінування Th2 типу імунної відповіді. Саме недостатність клітинної імунної відповіді, зниження рівня β2-МГ служить маркером імуносупресії, призводить до розвитку пневмонії у дітей, які часто хворіють на ГРЗ, і є достатньо інформативними для прогнозування ризику розвитку даного ускладнення. Таким чином, оцінка комплексу імунних показників у дітей, які часто хворіють на ГРЗ, в 1-2 дні захворювання дозволяє оцінити з достатнім ступенем точності (до 84,12%) ризик розвитку пневмонії у дітей. Такий мінімум показників імунітету достатній для адекватної оцінки імунної реакції хворих на ГРЗ дітей.

Перспективи подальших досліджень полягають у можливості своєчасного призначення антибіотикотерапії ще до рентгенологічного підтвердження пневмонії у дітей, здійснення цілеспрямованих лікувальних заходів, які будуть забезпечувати адекватну тактику ведення хворих, дозволять скоротити терміни перебування в стаціонарі і тим самим зменшити затрати на лікування хворого.

Література

1. Банадига Н.В. Стан клітинного та гуморального імунітету у дітей раннього віку з позалікарняною пневмонією / Н.В. Багадига Т.В. Томашівська // Современная педиатрия. –2008. – № 2(19). – С.36-38.
2. Ивардава М.И. Место иммуномодуляторов в лечении острой респираторной инфекции у часто болеющих детей / М.И. Ивардава /

Таблиця 2. Частота розвитку пневмонії у дітей, які часто хворіють на ГРЗ за наявності у дітей відповідних показників вмісту ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-2/ІЛ-4 та β2-МГ, %

Показник	Характеристика показника		Частота виявленого показника серед обстежених дітей, %		Частота розвитку пневмонії за відсутності відповідного показника у дітей з ГРЗ (n=60)
	діти, у яких ГРЗ		діти, у яких ГРЗ		
	ускладнилось пневмонією (n=60)	не ускладнилось пневмонією (n=40)	ускладнилось пневмонією (n=60)	не ускладнилось пневмонією (n=40)	
ІЛ-2, пг/мл	<220	>320	81,6*	76,6	18,33
ІЛ-4, пг/мл	>10	<10	88,3*	86,6	11,6
ІЛ-2/ІЛ-4	<50	>50	81,6*	85,0	18,3
β2-МГ, мкг/мл	<3,0	>5,0	85,0*	81,6	15,0

Примітки: * – розходження вірогідне стосовно показника у дітей, в яких ГРЗ ускладнилось пневмонією (p<0,05-0,001)

/ Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Том 10, №3. – С.103-107.

3. Маврутенков В.В. Діагностичне значення визначення І2-мікроглобуліну в сироватці крові у хворих із гострими захворюваннями верхніх дихальних шляхів / В.В. Маврутенков / Медичні перспективи. – 2005. – Том X, №3 – С.66-68.

4. Охотнікова О.М. Сучасні аспекти імунопрофілактики рекурентних гострих респіраторних інфекцій у дітей / О.М. Охотнікова // Мистецтво лікування. – 2010. – №6 (72). – С.42-47.

5. Патент РФ 2008686 (13) С1(51) 5 G01N33/53. Способ прогнозирования развития осложнений у детей больных ОРВИ. / О.И. Афанасьева, Е.Г. Головачева, Е.В. Образцова владельцы патента Федеральное государственное бюджетное учреждение “Научно-исследовательский институт гриппа” Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. - № 2424768 заявл. 06.08.2011; опубл. 10.12.2011, Бюл. № 23

6. Патент РФ 2063039, G01N33/48, G01N33/483. Способ прогнозирования течения заболевания у детей при острых респираторных вирусных инфекциях. / Л.П. Сизякина; В.Н. Чернышов; И.И. Андреева владельцы патента Ростовский медицинский институт. - №5068366/14, заявл. 14.09.2008, затв. 27.06.2010

7. Почивалов А.В. Часто болеющие дети и новые возможности иммуномодулирующей терапии / А.В. Почивалов, Е.И. Погорелова // Детские инфекции. – 2010. – №1. – С.50-53.

8. Самсыгина Г.А. Проблемы диагностики и лечения часто болеющих детей на современном этапе / А.Г.Самсыгина, Г.С. Коваль // Педиатрия. – 2010. – Том 89, №2. – С. 137–144.

Пилик И.И.

Прогнозирование риска развития пневмонии у детей, часто болеющих острыми респираторными заболеваниями

Кафедра детских инфекционных болезней (зав.каф. - проф. А.Б. Матейко)

Ивано-Франковского национального медицинского университета

e-mail: pylyukiryna@bigmir.net

Резюме. Работа посвящена разработке метода прогнозирования риска развития пневмонии у детей, которые часто болеют острыми респираторными заболеваниями на основе изучения показателей иммунного статуса, а именно определение в сыворотке крови уровня интерлейкина (ИЛ) -2, -4, соотношение ИЛ 2/ИЛ-4 и концентрации β2-микроглобулина (β2-МГ).

Материалы и методы. Обследовано 100 детей в возрасте от 3 до 8 лет, часто болеющих ОРЗ, среди которых пневмонии на фоне ОРЗ диагностировали 60 детей, а в 40 детей данное осложнения не развилось. У всех обследованных определяли в сыворотке крови содержание ИЛ-2, ИЛ-4, соотношение ИЛ-2/ ИЛ-4 и уровень β2-МГ.

Результаты. Установлено, что на 1-2 день болезни показатели сывороточных концентраций ИЛ-2 ниже 220 пг/мл регистрировали в (81,6 %) детей, ИЛ-4 выше 10 пг/мл - в (86,6 %) детей, соотношение ИЛ-2/ИЛ-4 ниже 50 (81,6 %) и снижение содержания β2-МГ ниже 3,0 пг/мл - в (85,0 %) детей, в которых ОРЗ осложнилось пневмонией.

Выводы. Недостаточная активация Th1 звена иммунитета, о

чем свидетельствует снижение уровня ИЛ-2 при усиленной секреции ИЛ-4, сопровождается снижением соотношения ИЛ-2/ИЛ-4 и указывает на доминирование Th2 типа иммунного ответа. Именно недостаточность клеточного иммунного ответа, снижение уровня β2-МГ и есть маркером иммуносупрессии, приводит к развитию пневмонии у детей, часто болеющих ОРЗ. Такой минимальный набор иммунологических тестов в виде показателей соотношения ИЛ-2/ИЛ-4 и уровня ИЛ-2, ИЛ-4 и β2-МГ достаточно информативными для прогнозирования риска развития пневмонии.

Ключевые слова: дети, которые часто болеют ОРЗ, пневмония, прогнозирования.

I.I. Pyliuk

Prediction of the Risk of Development of Pneumonia in Children with High Incidence of Acute Respiratory Infections

Department of Pediatric Infectious Diseases (Head of the department – Prof. H.B. Matejko)

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

pylyukiryna@bigmir.net

Abstract. The work is dedicated to the developing of a method predicting the risks of pneumonia development in children with high incidence of acute respiratory infections by studying the immune status indicators, namely the determination of serum levels of interleukin (IL)-2, -4, the correlation between IL-2 /IL-4 and I2-microglobulin concentration (I2-MG).

Materials and methods. The study involved 100 children from 3 to 8 years old with high incidence of acute respiratory infections, among which there were 60 children diagnosed with pneumonia against the background of acute respiratory diseases and 40 children who did not develop this complication. In all the patients were determined serum contents of IL-2, correlation between IL-4, IL- 2/IL-4 levels and I2-MG concentration.

Results. It was established that on the 1-2 day of illness indicators of serum concentrations of IL-2 below 220 pg/ml were revealed in 81.6 % of children, IL-4 above 10 pg/ml in 86.6 % of children, the ratio of IL-2/IL-4 below 20 in 81.6 % of children and reducing of the amount of I2-MG below 3.0 pg/ml in 85.0% of children in which ARI were complicated by pneumonia.

Conclusions. The lack of activation of Th1 link of immunity, as evidenced by the decrease of the level of IL-2 by enhanced secretion of IL-4, is accompanied by a reduction of correlation between IL-2/IL-4 and indicates the dominance of Th2-type of immune response. That is why lack of cellular immune response, reduction of the level of I2-MG, which is the marker of immune-suppression leads to pneumonia in children with high incidence of ARI. Such a minimal set of immunological tests as the correlation between IL-2/IL-4 and IL-2, IL-4 and I2-MG levels is quite informative for prediction of the risk of pneumonia.

Keywords: children, who often suffer from acute respiratory infections, pneumonia, prediction.

Надійшла 25.05.2015 року.