

5. Охотникова Е.Н. Системная кортикостероидная терапия в неотложной педиатрической аллергологии. Запорожский мед. журн. 2019;11(5)95-99.
6. Синопальникова, А.И. Пути оптимизации ГКС-ной терапии: субстанция, система доставки, пропеллент. Пульмонология. 2022;5(4)192–197.
7. Фассахов, Р.С. Гормонозависимая бронхиальная астма: эффективный подход к снижению дозы системных ГКС (результаты многоцентрового исследования «Гроза»). Атмосфера.2022;2:56–59.
8. Юлиш Е.И., Самойленко И.Г., Коринева Л.С., Максимова С.М., Подоляка В.Л., Бухтияров Э.В. Ингаляционная терапия как метод неотложной помощи при бронхообструкции дыхательных путей у детей раннего возраста. Укр. медицинский альманах. 2020;1:28-31.
9. Adcock, L. Molecular interaction between glucocorticoids and long-acting β_2 agonists / L. Adcock, K. Manelehotesuwan, O. Usmani. J. Allergy Clin. Immunol. 2022;66(110):261–268.
10. Burq, P.C. Randomised double blind, placebo controlled study in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the isade trial. Brit. Med. j.2020; 320:1297–1303.

УДК:616.24-002-078:616-097:616.91

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАТЯЖНОГО ТЕЧЕНИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ

Шамсиев Ф.М., Каримова Н.И., Жуманиезов Н.Б.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии

ХУЛОСА

Тадқиқот мақсади. COVID-19 ни ўтказган болаларда чўзилувчан кечувчи шифоҳонадан ташқари зотилжамни клиник-биокимёвий ва иммунологик хусусиятларини ўрганиши.

Тадқиқот материаллари ва усуллари. Тадқиқотга 1 ёшдан 15 ёшгача бўлган (I гуруҳ) COVID-19 ни ўтказган, чўзилувчан кечувчи шифоҳонадан ташқари зотилжам (ЧКШТЗ) билан касалланган 26 нафар бола штирок этди.

Тадқиқот натижалари. Ковиддан кейинги даврда ЧКШТЗ билан касалланган 28 нафар текширилган беморда қон зардобида С-реактив оқсил (СРО) миқдори ортди. Касалликнинг дастлабки даврида ШТЗ билан оғриган беморларда қон зардобидаги унинг даражаси сезиларли даражада юқори (6,7 марта) $30,2 \pm 2,1$ мг/л ни ташкил этди, ЧКШТЗ билан оғриган болаларда (12,2 марта) юқори бўлиб, $54,7 \pm 4,5$ мг/л ни ташкил этди. Назорат гуруҳига нисбатан 4,5 мг/л. Цитокинларни ўрганиши натижалари КОВИД-19 дан кейин ШТЗ бўлган болаларда ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-8 ва TNF α даражасининг ошишини кўрсатди. ЧКШТЗ билан ИФН гамма шилаб чиқариши $19,5 \pm 1,7$ ни ташкил этди, ИЛ-1 ν даражаси 3,5 га ошди ва $103,2 \pm 6,7$ пг/мл ни ташкил этди ($p < 0,01$).

Хулоса. С-реактив оқсил ва прояллигланиши ва яллигланишига қарши цитокинлар таркибидаги биз кузатган ўзгаришлар Ковиддан кейинги даврда узоқ давом этадиган, ШТЗ пайтида ривожланаётган яллигланиши жараёнининг юқори фаоллигини кўрсатади ва касаллик учун дифференциал диагностика мезони ҳисобланади.

SUMMARY

The aim of the study. To study the clinical, biochemical and immunological features of the protracted course of community-acquired pneumonia in children in the post-Covid period.

Materials and methods of research. The study included 26 children with prolonged community-acquired pneumonia (PCAP), in the post-Covid period, aged from 1 to 15 years (Group I).

Research results. In 28 examined patients with PCAP in the post-Covid period, the content of C-reactive protein (CRP) in the blood-serum was increased. Its level in the blood serum in patients with CAP in the initial period of the disease was significantly higher (6.7 times) amounting to 30.2 ± 2.1 mg/l, in children with CAP ST it was (12.2 times) higher, amounting to 54.7 ± 4.5 mg/l compared to the control group. The results of a cytokine study showed an increase in the levels of IL-1 β , IL-4, IL-8 and TNF α in children with CAP after COVID-19. The production of IFN γ with EP ST was 19.5 ± 1.7 , the level of IL-1 β increased by 3.5 and amounted to 103.2 ± 6.7 pg/ml.

Conclusions. The changes we observed in the content of CRP and pro- and anti-inflammatory cytokines indicate a higher activity of the inflammatory process developing during community-acquired pneumonia of a protracted course in the post-Covid period, which may be a differential diagnostic criterion for the disease.

Keywords: community-acquired pneumonia, clinic, immunology, COVID-19, children.

Калим сўзлар: шифоҳонадан ташқари зотил-жам, клиника, иммунология, COVID-19, болалар.

Внебольничная пневмония (ВП) является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины, из-за стабильно высокой и растущей заболеваемости. По данным ВОЗ в последние годы, инфекции нижних дыхательных путей стали третьей по значимости причиной смерти на земле. Кроме того, возрастает количество пациентов с медленно разрешающимся течением заболевания (до 40%). У каждого 3–4-го больного ВП болезнь принимает затяжное течение [1,5]. Медленно-разрешающаяся (затяжная) ВП занимает особое место в современной клинике внутренних болезней, так как в последнее время значительно возросла тенденция к медленному разрешению воспалительного процесса в лёгких [10].

Несмотря на стандартизацию лечения, все же темпы обратного развития воспалительного процесса в легких часто не достигают ожидаемых нами результатов. Медленный же регресс воспалительного процесса называют «затяжным течением» пневмонии [2,3,6]. Глобализация приводит к возникновению и распространению новых инфекционных заболеваний, которые не поддаются традиционному лечению. Особую роль в развитии затяжного-течения ВП играет ранее перенесенный COVID-19, и развившиеся после него постковидные состояния [8,11]. Нам было важно установить роль про-, противовоспалительных цитокинов в формировании затяжного течения внебольничной пневмонии у детей, после перенесенного COVID-19. Недостаточность клеточного и гуморального механизмов иммунитета и дисбаланс цитокинового звена у больных с ВП затяжного течения определяет тяжесть течения заболевания [4,7].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить клиничко-биохимические и иммунологические особенности затяжного течения внебольничной пневмонии у детей в постковидном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование вошло 26 детей с внебольничной пневмонией затяжного течения (ВПЗТ), после перенесенного COVID-19, в возрасте от 1 года до 15 лет (I группа), находившихся на стационарном лечении в отделении пульмонологии РСНПМЦП МЗ РУз.

Группу сравнения составили 30 детей с ВП (II группа) того же возраста. Диагноз устанавливался на основании классификации основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей, одобренным на специальном заседании XVIII Национального конгресса по болезням органов дыхания (2010). Затяжное течение ВП диагностировали в случаях отсутствия обратной динамики процесса в сроки от 1,5 до 6 мес. У всех детей I группы имелся положительный результат теста на антитела IgG к COVID-19. В процессе комплексного клиничко-лабораторного обследования детей использовались клинические, биохимические и иммунологические методы исследования. Биохимические исследования включали определение концентрации С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови. Иммунологическое исследование включало в себя определение концентрации цитокинов – IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, TNF- α и IFN γ определяли иммуноферментным методом с использованием тест-систем Вектор-Бест (Россия). Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием нами пакета прикладных программ Statistica 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении анамнеза у детей с ВПЗТ-после перенесенного COVID-19, отмечен ряд неблагоприятных факторов. Так, у 46,2% (13) матерей наблюдаемых детей установлены осложнения беременности и родов в виде токсикоза I и II половины беременности, угрозы выкидыша у 42,8% (12), анемия I-II степени у 85,7% (24), что достоверно выше, чем у детей из группы ВП (40,0%; 36,6%; 76,6% соответственно). В I группе больных в 53,6% (15) случаев у матерей в анамнезе было патологическое течение родов, во II группе это составило 12 (40,0%). Родились в асфиксии 17,8% (5) детей, 10,7% (3) больных с признаками недоношенности. Основным клиническим проявлением ВПЗТ после перенесенного COVID-19 был кашель, в основном влажный у 89,2% (25) больных, цианоз наблюдался у 21 (75,0%) больных, одышка была у 26 (92,8%) больных, влажные хрипы прослушивались у 100,0%, сухие хрипы у 18 (64,3%) больных (рис. 1).

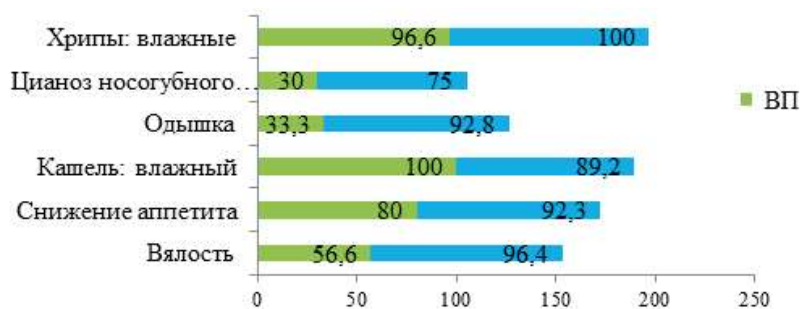


Рис. 1. Частота клинических симптомов у обследованных детей, (%).

В ходе проспективного исследования из 28 обследованных больных ВПЗТ после перенесенного COVID-19, содержание СРБ в сыворотке крови было повышено. Проведенные исследования показали, что их уровень в сыворотке крови у больных с ВП в начальном периоде болезни был существенно выше (6,7 раз) составляя $30,2 \pm 2,1$ мг/л, у детей ВП ЗТ (12,2 раза) составляя $54,7 \pm 4,5$ мг/л по сравнению с контрольной группой.

Проведенные исследования в период поступле-

ния СРБ в сыворотке крови у детей с ВПЗТ (1,8 раз) было выше по сравнению с ВП (группой сравнения). При оценке эффективности антибактериальной терапии у обследованных больных обеих групп, необходимо учитывать динамику изменений концентрации СРБ (рис. 2). Динамическое изучение концентрации СРБ в сыворотке крови у детей с ВП затяжного течения показало их недостоверное снижение на 10-е сутки в I группе на 1,1 раза по сравнению с показателями до лечения ($P > 0,05$).



Рис. 2. Динамика показателей СРБ у детей исследуемых групп, (M±m).

При этом предиктором неэффективной антибактериальной терапии у обследованных групп больных становится высокий уровень СРБ в сыворотке крови, сохраняющийся в динамике заболевания на 10-е сутки у детей I группы.

Результаты исследования цитокинов у обследованных больных представлены на рис. 3. показали повышение уровней ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-8 и TNFα

у детей с ВП ЗТ после перенесенного COVID-19, и оставались выше чем у детей с ВП. Продукция IFNγ с ВП ЗТ составила при $19,5 \pm 1,7$ против $24,2 \pm 1,4$ по сравнению с группой контроля ($P > 0,05$). При ВП ЗТ уровень ИЛ-1β повысился в 3,5 раз по сравнению с данными контрольной группы, что составило в среднем $103,2 \pm 6,7$ пг/мл ($P < 0,01$).

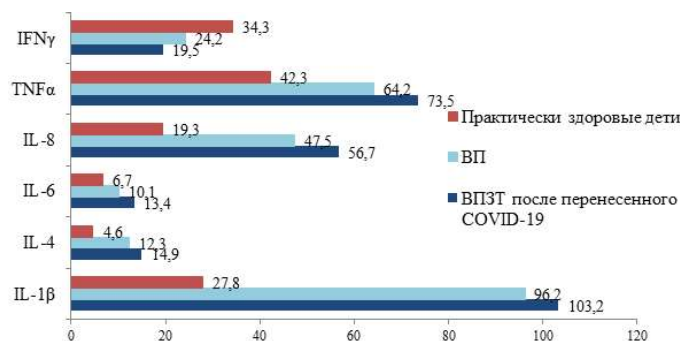


Рис. 3. Показатели цитокинов у детей с ВП и ВПЗТ в постковидном периоде, (M±m).

Обращает на себя внимание тот факт, что уровень ИЛ-6 у детей с ВП-ЗТ составил $13,4 \pm 0,3$ пг/мл и оказался в 2 раза выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Уровень ИЛ-4 у детей, больных ВП были выше контроля в 2,2 раза. При ВПЗТ уровень ИЛ-4 повысился в 3,2 раза до $14,9 \pm 0,9$ пг/мл ($P < 0,01$), по отношению к контрольной группе. ИЛ-8 является важным медиатором воспалительного процесса в лёгких. Так, при ВП уровень ИЛ-8 составил в среднем – $47,5 \pm 4,3$ пг/мл, что в 2,5 раза выше, а в группе ВПЗТ в 2,9 раз выше показателей контрольной группы ($P < 0,01$). При анализе содержания TNFα у больных ВП нами отмечено его увеличение до $64,2 \pm 3,2$ пг/мл по сравнению с ($P < 0,01$) контрольной группой и повысился в 1,5 раза ($42,3 \pm 2,1$ пг/мл, $P < 0,05$). У детей с ВП-ЗТ этот показатель составил $73,5 \pm 6,1$ пг/мл, что в 1,7 раз

выше контроля. Проведенные нами исследования по изучению уровня IFNγ у больных ВП показали глубокий дефицит в его содержании. Так, у детей, больных ВП уровень сывороточного IFNγ в среднем составил – $24,6 \pm 1,4$, что в 1,3 раза ниже, чем при контрольной группе ($34,3 \pm 2,7$ пг/мл) ($P < 0,01$).

Таким образом, обнаруженная специфичность статуса цитокинов у лиц детского возраста с наличием ВП ЗТ в постковидном периоде проявляющаяся в экспрессии интерлейкина-1бетта, ИЛ-4, интерлейкина-8, фактора некроза опухоли-альфа и понижением IFNγ в зависимости от развития воспалительного процесса, нужно интерпретировать как маркер экспрессии, и развития патологии, с охватом защитной системы и нарушением ее деятельности.

ВЫВОДЫ

1. Таким образом, ВПЗТ у детей в постковидном периоде, развивались в большинстве случаев на неблагоприятном преморбидном фоне. У 46,2% матерей наблюдаемых детей установлены осложнения беременности и родов. Заболевание сопровождалось лихорадкой, одышкой, цианозом, симптомами интоксикации в виде слабости, нарушения аппетита, при этом интенсивность температурной реакции носила более выраженный характер.

2. Оценка биомаркера воспаления СРБ является информативным показателем в диагностике ВПЗТ у детей в постковидном периоде, его повышение подтверждает бактериальную природу патологического процесса, что можно использовать при выборе дифференцированной терапии.

3. ВПЗТ у детей в постковидном периоде, характеризовалась дисбалансом цитокинового статуса, выражающегося повышением уровней IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, TNF α , и снижением IFN γ , в зависимости от развития воспалительного процесса, что способствует замедлению выздоровления и служит дополнительным прогностическим критерием в диагностике и лечении затяжного течения ВП в постковидном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акулкина Л.А., Щепалина А.А., Бровко М.Ю. [и др.] // Организуемая пневмония как легочное проявление постковидного синдрома: особенности диагностики и лечения. / Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94. – № 4. – С. 497–502.
2. Евсева Г.П., Евсева Г.П., Холодок Г.Н., Пичугина С.В., Супрун С.В., Галянт О.И., Лебедев О.А./ Клиническое значение цитокиновых маркеров при различном течении внебольничной пневмонии у детей // Вопросы практической педиатрии. – 2020; 15(5): 18–23.
3. Ершов А.В. /С-реактивный белок в диагностике внебольничной пневмонии. Consilium Medicum. 2019; 21 (3): 15–19.
4. Маланичева Т.Г., Агафонова Е.В., Можгина С.С./ Дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов у детей с внебольничной пневмонией, протекающей на фоне сниженной резистентности организма и возможность его коррекции. Педиатрия, 2017; 5: 90-96.
5. Насонов Е.Л. / Иммунопатология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19): фокус на интерлейкин 6 / Научно-практическая ревматология. – 2020. – Т.58. – № 3. – С. 245–261.
6. Чикина, С.Ю./Нетипичное течение новой коронавирусной инфекции COVID-19 с поздним повышением уровня С-реактивного белка (клинические наблюдения)./С.Ю. Чикина, М.Ю. Бровко, В.В. Роюк, С.Н. Авдеев. // Пульмонология. – 2020. – Т.30. – № 5. – С. 709–714.
7. Cron, R.Q. Cytokine Storm Syndrome. / R.Q. Cron, E.M. Behrens. // Springer International Publishing. – 2019. – P. 607
8. Davidson M., Menon S., Chaimani A. [et al.] / Interleukin-1 blocking agents for treating COVID-19. // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2022. – V.2022 – № 1
9. Funk G.-C., Nell C., Pokieser W. [et al.] // Organizing pneumonia following Covid19 pneumonia. / Wiener klinische Wochenschrift. – 2021. – V.133. – № 17–18. – P.979–982
10. Henderson L.A., Canna S.W., Schulert G.S. [et al.] // On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19. / Arthritis and Rheumatology. – 2020. – V.72 – №7. – P.1059–1063.
11. Marshall J.C., Murthy S., Diaz J. [et al.] // A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. / The Lancet Infectious Diseases. – 2020. –V.20 – №8). – P.e192–e197