

УДК:616.37-004-002-053.2:616.24

МАРКЕРЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Шамсиев Ф.М., Абдуллаева М.К., Азизова Н.Д., Узакова Ш.Б., Иномов Б.Н.
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии

ХУЛОСА

Тадқиқот мақсади. Муковисцидоз билан касалланган болаларда яллиғланиш маркерлари хусусиятларини аниқлаш.

Материаллар ва тадқиқот усуллари. Пульмонология, эрта ёшдаги болалар патологияси ва гастроэнтерология бўлимида даволанган муковисцидоз билан касалланган 6 ойдан 14 ёшгача бўлган 110 бемор болалар кузатувга олинган.

Наतिжалар. Муковисцидоз билан касалланган болаларда бронх ўпка тизими томонидан кузатиладиган асосий клиник белгилар: йўтал, нафас қисилиши, хириллаш, холсизлик ва иштаҳанинг пасайиши. Касалхонага ётқизилгандан сўнг, беморларнинг умумий аҳволи кўпинча оғир деб ҳисобланган.

Хулоса. Муковисцидоз билан касалланган болаларда бронх ўпка тизими томонидан кузатиладиган патологияда таққослаш гуруҳига ($P < 0.001$) нисбатан қонда С-реактив оқсилнинг 4,0 баробар ва прокальцитониннинг 5,9 баробар кўпайиши аниқланди, бу бактериал инфекциянинг дифференциал диагностикасида информацион кўрсаткич бўлиб хизмат қилади. Бу эса муковисцидоз билан касалланган болаларда антибактериал терапиянинг самарадорлигини оширади.

Калит сўзлар: муковисцидоз, терлатиш тести, яллиғланиш маркерлари.

Муковисцидоз является классическим аутосомно рецессивным генетическим заболеванием, вызванным мутациями, приводящими к потере функции в одном гене на плече седьмой хромосомы, который кодирует регулятор трансмембранной проводимости (CFTR) [1,5]. Это смертельное заболевание известно на протяжении нескольких веков. Легенда о быстрой смерти ребенка, у которого при поцелуе ощущается соленый привкус, существует со времен Средневековья [7]. На сегодняшний день рост числа заболеваемости, недостаточная изученность патогенетических механизмов, особенности клинического течения, возникновение тяжелых осложнений муковисцидоза требуют проведения научных исследований по этой нозологии.

Удельный вес детей с муковисцидозом в популяции растет, как и их средняя продолжительность жизни, которая на сегодняшний день варьируется от 10 лет (в странах Латинской Америки) до 40 лет (в США и Европе), причем прогнозируемая продолжитель-

SUMMARY

The aim of the study. To study the features of markers of the inflammatory process in children with cystic fibrosis.

Materials and methods. 110 patients with cystic fibrosis aged 6 months to 14 years who were hospitalized in the Department of Pulmonology, Pathology and gastroenterology were under observation.

Research results. In children with cystic fibrosis, the main clinical symptoms from the bronchopulmonary system were: cough, shortness of breath, oral wheezing, lethargy and loss of appetite. Upon admission to the hospital, the general condition of patients was most often regarded as severe.

Conclusion. In bronchopulmonary pathology in children with cystic fibrosis, an increase in C-reactive protein by 4.0 times and procalcitonin by 5.9 times in the blood is determined in relation to the comparison group ($P < 0.001$), which is an informative indicator in the differential diagnosis of bacterial infection, a sensitive criterion for timely monitoring the effectiveness of antibacterial therapy in patients with this pathology.

Keywords: cystic fibrosis, sweat test, markers of inflammation.

ность жизни больных, рожденных после 2000 года, составляет 50 лет [6,8]. Число вновь выявленных пациентов ежегодно увеличивается [11]. В настоящее время, благодаря достижениям в терапии и возможностям раннего выявления патологии, продолжительность жизни больных значительно увеличилась, так что количество детей, страдающих до 18 лет и после, почти одинаково [11,4]. В последние годы описаны особенности иммунного ответа при формировании хронических воспалительных процессов у этих детей: наблюдаются изменения иммунитета с преобладанием механизмов первичного иммунного ответа и задержкой переключения на вторичный [9,3]. Имеются данные о роли цитокинов и прокальцитонина в развитии бронхолегочной патологии у детей раннего возраста. В клинической практике для диагностирования бронхолегочной патологии применяются биохимические маркеры воспалительного процесса, такие как изменения в лейкоцитарной формуле крови, уровни прокальцитонина (ПКТ) и С-реактивного

белка (СРБ) [2]. Современные данные рандомизированных исследований и мета-анализов предоставляют убедительные доказательства того, что усилия по борьбе с чрезмерным назначением антибиотиков под контролем ПКТ приводят к снижению использования антибиотиков и побочных эффектов от антибиотикотерапии (АБТ), что связано с повышением выживаемости пациентов, особенно в случае респираторной инфекции у детей с муковисцидозом [12,10].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности маркеров воспалительного процесса у детей с муковисцидозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы провели обследование 110 пациентов в возрасте от 6 месяцев до 14 лет, которые находились на стационарном лечении в отделениях пульмонологии, патологии раннего возраста и гастроэнтерологии. Проспективное углубленное исследование проводилось у 110 больных с МВ смешанной формой в возрасте от 6 мес. до 14 лет. В качестве группы сравнения было выбрано 80 детей с обструктивным бронхитом рекуррентного течения (ОБРТ). Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей аналогичного возраста. Из общего числа больных мальчиков было - 63 (59%), девочек – 47 (41%). На основании проведенных исследований в процессе выполнения работы разработаны и применены у 36 детей дифференцированные схемы терапии у больных с МВ. Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) определяли с помощью латексного экспресс теста, предназначенного для качественного и полуколичественного

определения СРБ в неразведенной сыворотке крови. Тест основан на взаимодействии СРБ в исследуемых сыворотках или контрольной сыворотке со специфическими моноклональными антителами, закрепленными на полистирольных латексных частицах. Определение концентрации прокальцитонина (ПКТ) в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы Прокальцитонин – ИФА - БЕСТ (А 9004) от «Вектор-Бест» (Россия), с чувствительностью 0,01 нг/мл. Оптическую плотность проб регистрировали на вертикальном фотометре StatFax 3200 от «Awareness» (США). При концентрации ПКТ > 12 нг/мл образцы подвергали повторному анализу с разведением в 20 раз в соответствии с рекомендациями производителя набора реактивов. Исследования проводились в лаборатории биохимии института РСНПМЦП МЗ РУз под руководством д.м.н., проф. А.Н. Арипова.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведено углубленное клинико-лабораторное обследование у наблюдаемых больных муковисцидозом. Мы провели ретроспективный анализ историй болезни детей, проходивших лечение в отделениях пульмонологии и гастроэнтерологии РСНПМЦП МЗ РУз за период с 2019 по 2023 годы. В этот период на лечение поступило 10508 детей в возрасте от 6 до 14 лет с бронхолегочной патологией, из которых 274 ребенка имели установленный диагноз муковисцидоза, что составило 1,9% (рис. 1).

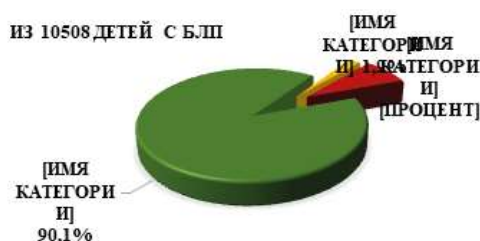


Рис. 1. Результаты анализа историй болезни детей с БЛП, (%).

С 2019 по 2023 года количество своевременно выявляемых больных (в возрасте до 1 года) увеличилось, а число случаев гиподиагностики заболевания сократилось. Результаты анализа выявляемости муковисцидоза (МВ) в Узбекистане показали рост среднего возраста больных до 6,4 года. Следует отметить, что в Узбекистане не проводится массовый скрининг на МВ, что приводит к тому, что часть новорожденных не попадает под наблюдение.

Своевременность госпитализации и оказание медицинской помощи имеют существенное значение для тяжести течения и исходов МВ. Время поступления детей на лечение и обследование различалось: 16 (13,33%) случаев были госпитализированы на 3-5-й день заболевания, 40 (33,33%) – на 5-7-й день, и 64 (53,33%) – на 8-й и позже после неудачного лечения на дому.

Тяжесть состояния больных определялась выраженностью клинических проявлений и осложнений. В момент поступления состояние 24 (20,0%) детей оценивалось как очень тяжелое, у 64 (53,33%) – как тяжелое и у 32 (26,67%) – как среднетяжелое.

У детей с МВ желудочно-кишечные симптомы проявлялись с месячного возраста. Мекониальный илеус отмечался у 2 (1,67%) ребенка, а остальные дети испытывали частый жирный стул и проблемы с набором веса. Респираторный синдром развивался позже, в три месяца, и характеризовался постоянным кашлем.

Диагноз МВ в подавляющем большинстве случаев ставился на первом году жизни на основании положительных результатов потового теста и типичной клинической картины заболевания. При анализе хлоридов в поте у детей с муковисцидозом положи-

тельные результаты были обнаружены у 104 (86,67%) больных. Самый низкий положительный результат составил 85 ммоль/л, а самый высокий – 147,0 ммоль/л. Среднее содержание хлоридов в поте при проведении потового теста у детей с МВ составило $115,23 \pm 1,25$ ммоль/л. Пороговым уровнем является уровень иммунореактивного трипсина 70 нг/мл: показатели, превышающие его, считаются положительными и свидетельствуют о группе риска развития МВ.

Известно, что СРБ являясь типичным белком острого воспаления, является наиболее чувствительным к инфекционным заболеваниям и повреждениям. Уровень СРБ изменяется в зависимости от интенсивности и тяжести воспалительных процессов, что дает возможность использовать его для мониторинга заболеваний. Результаты биохимических анализов СРБ у детей с заболеванием МВ приведены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты показателей С-реактивного белка и ПКТ у обследованных групп детей, (M±m)

Показатели	Практически здоровые дети, n=20 (I)	ОБРТ n=80 (II)	МВ n=110 (III)	P	P1	P2
СРБ мг/л	4,5±0,9	8,6±0,92	34,9±2,8	<0,05	<0,001	<0,001
ПКТ нг/л	0,16±0,1	0,91±0,2	5,4±0,5	<0,01	<0,001	<0,001

Примечание: P - достоверность различий показателей между I и II группами больных; P1 - достоверность различий показателей между I и III группами больных; P2 - достоверность различий показателей между II и III группами больных.

Анализ полученных данных показал, что наибольшая концентрация СРБ была выявлена в группе детей с муковисцидозом. При этом отмечалось достоверное их повышение до $34,9 \pm 2,8$ мг/л ($P < 0,001$) более чем в 9,0 раз по сравнению с нормативными данными ($4,5 \pm 0,9$ мг/л), по отношению к группе сравнения 4,0 раза ($8,6 \pm 1,1$, $P < 0,001$).

Результаты анализа показателя ПКТ у больных с МВ показали достоверное повышение до $5,4 \pm 0,5$ нг/л ($P < 0,001$) в 33,7 раза по сравнению с нормативными данными, по отношению к группе детей с ОБРТ

5,9 раза ($0,91 \pm 0,2$, $p < 0,001$). Наибольшее повышение концентрации маркёров острого воспаления СРБ и ПКТ наблюдалось в группе обследованных детей с муковисцидозом.

Для определения эффективности комплексной терапии муковисцидоза у детей проводилась оценка показателей маркеров воспаления в динамике заболевания. Анализ влияния комплексного лечения на показатели С-реактивного белка и прокальцитонина у детей с МВ выявил положительный эффект (таблица 2).

Таблица 2

Динамика показателей СРБ и ПКТ у больных МВ, (M±m)

Показатели мг/л	Практически здоровые дети, n=20	До лечения, n=36	I группа n= 11	II группа n=12	III группа n = 13	P	P ₁	P ₂	P ₃
СРБ мг/л	4,5±0,9	34,9±2,8	31,9±2,1	22,3±2,0	8,2±1,8	>0,05	<0,05	<0,01	<0,01
ПКТ нг/л	0,16±0,1	5,4±0,5	5,1±0,8	2,6±0,6	0,4±0,06	>0,05	<0,05	<0,01	<0,01

Примечание: P – достоверность различий между показателями до лечения и I группой больных; P1 – достоверность различий показателей между показателями I и II группой больных; P2 – достоверность различий показателей между показателями I и III группой больных; P3 – достоверность различий показателей между показателями до лечения II и III группой больных.

При динамической оценке результатов показателей СРБ и ПКТ после проведенного базисного лечения в I группе достоверного восстановления нормативных показателей не наблюдалось ($P > 0,05$). Как видно из представленных данных, у детей с МВ во II и III группах после проведенного комплексного лечения, отмечалось достоверное снижение показателя СРБ до $22,3 \pm 2,0$ мг/л и $8,2 \pm 1,8$ мг/л соответственно в сравнении с I группой ($P < 0,05$ и $P < 0,01$). Данный показатель у детей III группы показал более достоверное снижение по отношению значений I группы в 3,9 раза и в 2,7 раза ниже по сравнению с показателями детей II группы. Результаты анализа данных у детей II и III групп показали статистически значимое снижение уровня прокальцитонина (ПКТ) до $2,6 \pm 0,6$ нг/л и $0,4 \pm 0,06$ нг/л соответственно по сравнению с показателями I группы ($5,1 \pm 0,8$ нг/л) ($P < 0,05$,

$P < 0,01$).

При сравнении уровня ПКТ были выявлены следующие особенности: у детей III группы наблюдалось более значительное снижение уровня ПКТ по сравнению с I группой в 12,7 раза и в 6,5 раза ниже по сравнению с детьми II группы.

Таким образом, результаты данного исследования позволяют сделать вывод о том, что анализ концентрации воспалительных биомаркеров может быть полезным инструментом для мониторинга легочного воспаления и предотвращения ненужных назначений антибиотиков.

ВЫВОД

При бронхолегочной патологии у детей с муковисцидозом отмечается значительное повышение уровня С-реактивного белка в 4,0 раза и прокальцитонина в 5,9 раза по сравнению с группой сравнения

($P < 0,001$). Эти показатели являются информативными в дифференциальной диагностике бактериальной инфекции и представляют собой чувствительный критерий для оценки эффективности антибактериальной терапии у больных с данной патологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куцев С.И., Авдеев С.Н. и соав. Кистозный фиброз (муковисцидоз): Клинические рекомендации / Союз педиатров России, Ассоциация медицинских генетиков, Российское респираторное общество, Российское трансплантологическое общество, Ассоциация детских врачей Московской области. М.: без издательства, 2021. С. 225.
2. Боконбаева С.Дж., Насирдинов Ф.Р., Ким Е.Г. Клинические особенности, иммунологический статус и маркёры воспаления при вентилятор-ассоциированных пневмониях у новорожденных детей // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2022. – № 3. – С. 18-2.
3. Громова О.А., Торшин И.Ю., Мартынов А.И. Роль обеспеченности витамином D в регуляции иммунитета и в обеспечении противоиной защиты у взрослых // *Терапия*. 2017;16 (6):81–88.
4. Ешова Д.А., Аркабек Ж.С. Муковисцидоз, распространенность в восточно-казахстанской области // *Международный научный журнал «ВЕСТНИК НАУКИ»* № 6 (63) Т.3 2023. С.1198-1208.
5. Кондратенко О.В., Жестков А.В., Лямин А.В., Поликарпова С.В. Микробиота респираторного тракта у пациентов с муковисцидозом // *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН*. – 2019. – № 3. С. 6.
6. Кондратьева Е.И. [и др.] Клинико-генетическая и микробиологическая характеристика больных муковисцидозом, проживающих в Московском регионе и Республике Беларусь // *Пульмонология*. – 2018. – №28 (3). – С.296-306.
7. Красовский С.А., Адян Т.А., Амелина Е.Л., с соавт. Муковисцидоз: некоторые вопросы эпидемиологии и генетики // *Практическая пульмонология*. – 2019. – №4. – С.45-50.
8. Родионова О.И. Хронический полипозный риносинусит у ребенка с муковисцидозом // *Медицинский журнал*. – 2020. – №4. – С.97-99.
9. Файзуллаева Н.Я., Хегай Т.Р. «Анализ частых мутаций гена CFTR в Узбекистане» // *Иммунологические проблемы в педиатрии*. – 2017. – Т.19. – С. 249-255.,
10. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level metaanalysis. *Lancet Infect Dis* 2018; 18:95–107. doi:10.1016/S1473–3099 (17) 30 592–3.
11. Scotet V., L’Hostis C., Férec C. The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis: Incidence, Survival and Impact of the CFTR Gene Discovery. // *Genes*. 2020; 11:589. doi: 10.3390/genes11060589.
12. Stojanovic I, Schneider JE, Wei L, et al. Economic evaluation of procalcitonin-guided antibiotic therapy in acute respiratory infections: a Chinese hospital system perspective // *Clin Chem Lab Med* 2017; 55:561–570. doi: 10.1515/ cclm-2016–0349.