

УДК: 616.24-002.2-036.17-053.2

РОЛЬ БИОМАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ ЗАТЯЖНОГО ТЕЧЕНИЯ У ДЕТЕЙ

Шамсиев Ф.М.¹, Авезова З.Ш.¹, Каримова Н.И.²

¹ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр Педиатрии, г. Ташкент,

² Ташкентский государственный медицинский университет

ХУЛОСА

Тадқиқот мақсади. Болаларда шифохонага боғлиқ бўлмаган пневмониянинг чўзилувчан кечилишида прокальцитонин, С-реактив оқсил (СРО), IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, TNF α ва IFN γ каби яллигланиш маркерларининг диагностика ва прогностик аҳамиятини баҳолаш.

Тадқиқот материаллари ва усуллари. 1 ёшдан 7 ёшгача бўлган 98 нафар бола текширувдан ўтказилди: улардан 48 нафар болада шифохонага боғлиқ бўлмаган пневмония, 50 нафар шифохонага боғлиқ бўлмаган пневмония, чўзилувчан кечилиш табиғати билан РИПИАТМ пульмонология бўлимида даволанган. Барча болаларда биокимёвий СРО ва прокальцитонинни, цитокинларни аниқлаш таҳлилари амалга оширилган.

Натижалар. Шифохонага боғлиқ бўлмаган пневмония, чўзилувчан кечилиш гуруҳидаги болаларда СРО $57,8 \pm 1,9$ мг/л ($p < 0,001$) меъёрий қўрсаткичлардан 12 баробар юқори ($4,5 \pm 0,9$ мг/л), шифохонага боғлиқ бўлмаган пневмония гуруҳида 1,4 баробар past ($40,6 \pm 2,15$ мг/л, $p < 0,01$). Прокальцитонин шифохонага боғлиқ бўлмаган пневмония, чўзилувчан кечилиш гуруҳидаги болаларда $6,85 \pm 0,33$ нг/мл ($p < 0,001$) шифохонага боғлиқ бўлмаган пневмония гуруҳидагиларга нисбатан 2,7 баробар ($2,57 \pm 0,18$, $p < 0,01$) юқори. Цитокинлар шифохонага боғлиқ бўлмаган пневмония, чўзилувчан кечилиш гуруҳида шифохонага боғлиқ бўлмаган пневмония гуруҳига нисбатан IL-1 β - 1,3 баробар юқори ($101,3 \pm 8,7$ пг/мл), IL-6 - 1,4 баробар юқори, IL-4 - 2,1 баробар юқори ($11,9 \pm 0,8$ пг/мл, $p < 0,01$), IL-8: 1,3 баробар юқори ($44,3 \pm 2,1$ пг/мл), TNF α - 1,2 баробар юқори ($61,4 \pm 3,2$ пг/мл), IFN γ : 1,3 баравар past ($21,2 \pm 0,8$ пг/мл).

Хулоса. Шифохонага боғлиқ бўлмаган пневмония, чўзилувчан кечилишида СРО ва прокальцитонин даражаларида сезиларли ошиш кузатилади (СРО - 12 баробаргача, ПКТ - 42,8 баробаргача; $p < 0,001$). Цитокинлар (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, TNF α) экспрессияси ошган, IFN γ даражаси эса пасайган. Ушбу ўзгаришлар чўзилувчан кечилишни табиғатини баҳолашда қўшимча биомаркер ҳисобланади.

Калит сўзлар: шифохонага боғлиқ бўлмаган пневмония, яллигланиш маркерлари, С-реактив оқсил, прокальцитонин, болалар.

SUMMARY

Objective of the Study. To evaluate the diagnostic and prognostic significance of inflammatory markers – procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, TNF α , and IFN γ – in children with community-acquired pneumonia (CAP) with a prolonged course.

Materials and methods. A total of 98 children aged 1 to 7 years were examined, including 48 children with community-acquired pneumonia (CAP) and 50 children with protracted CAP (PCAP) who received treatment in the Pulmonology Department of RSNPMCP.

All children underwent biochemical analysis of C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT), as well as cytokine profiling.

Results. In the group of children with prolonged CAP, the following significant findings were observed: C-reactive protein (CRP): PCAP: 57.8 ± 1.9 mg/L (more than 12 times higher than normal values – 4.5 ± 0.9 mg/L; $p < 0.001$), Compared to the CAP group: 1.4 times higher (40.6 ± 2.15 mg/L; $p < 0.01$).

Procalcitonin (PCT): PCAP: 6.85 ± 0.33 ng/mL (2.7 times higher than in CAP: 2.57 ± 0.18 ng/mL; $p < 0.01$).

Cytokine profile: IL-1 β : 101.3 ± 8.7 pg/mL (1.3 times higher than in the CAP group), IL-6: 1.4 times higher, IL-4: 11.9 ± 0.8 pg/mL (2.1 times higher; $p < 0.01$), IL-8: 44.3 ± 2.1 pg/mL (1.3 times higher), TNF α : 61.4 ± 3.2 pg/mL (1.2 times higher), IFN γ : Decreased by 1.3 times (21.2 ± 0.8 pg/mL).

Conclusion. Protracted CAP is associated with a significant increase in CRP and PCT (CRP up to 12.0-fold and PCT up to 2.7-fold, $p < 0.001$).

There is also increased expression of cytokines (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, TNF α) along with decreased IFN γ levels, which serves as an additional criterion for diagnosing protracted disease courses.

Keywords: community-acquired pneumonia, inflammatory markers, C-reactive protein, procalcitonin, children.

Одним из наиболее влиятельных факторов вероятности малорезультативной терапии является использование противомикробных препаратов, имеющих малую результативность. В последние несколько лет все большее внимание привлекает исследование сывороточного уровня С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ). По предположению А.А. Зайцева, А.И. Синопальникова, а также Т.В. Кондратьевой наиболее высокая концентрация СРБ отмечается у больных с тяжелой пневмококковой или легионеллезной пневмонией, что в свою очередь может также считаться как независимая причина малой результативности лечения противомикробными препаратами [1,3]. Многочисленные исследования позволяют говорить о высокой значимости определения СРБ при ВП. С-реактивный протеин является протеином выделяющийся при воспалительных процессах в период их острой фазы, стоит отметить, что данный протеин выделяется лишь в печени. Выделение данного протеина начинается по прошествии 4-6 часов с момента развития деструкций воспалительного типа, данную секрецию стимулирует цитокин ИЛ-6, показатели которого повышаются в 2 раза каждый 8 часов достигая своего апогея по прошествии от 36 до 50 часов [2,3]. СРБ, будучи биологическим маркером микробной инфекции имеет специфичность от 40 до 67%, в то время как чувствительность варьируется от 68 до 92%. Было доказано, что, основываясь на его уровне мы имеем возможность этиологического определения, а также выраженность отягощения внебольничного воспаления легких, при этом снижение его концентрации в период получения терапии говорит о результативности лечения [4,6].

В настоящее же время перспективы ведения больных пневмонией связаны с «новым» биомаркером воспалительного ответа – прокальцитонин (ПКТ). ПКТ представляет собой прогормон – предшественник кальцитонина. Прокальцитонин является протеином предшественником кальцитонина и физиологически выделяется клетками-С типа щитовидной железы в целях экспрессии внутриклеточного выделения и формирования кальцитонина [7,11]. Даже при условии малого повышения прокальцитонина на фоне вирусной инвазии, его показатели в сыворотке крови не превышает пределов 0.25-0.5 нг/мл, что дает основание называть данный показатель результативным для различия бактериальной и вирусной этиологии патологии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить диагностическую и прогностическую значимость маркеров воспаления прокальцитонина, С-реактивного белка, ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-8, TNF α , IFN γ при внебольничной пневмонии с затяжным течением у детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами было обследовано 98 детей в возрасте от 1 до 7 лет, из них 48 детей с ВП, 50 больных с ВП затяжного течения (ЗТ) получавших лечение в отде-

лении пульмонологии РСНПМЦП. В биохимические исследования входило: измерение концентрации С-реактивного протеина с применением латексного экспресс-теста, и определение концентрации прокальцитонина (ПКТ) в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа. В иммунологические исследования входило определение количества цитокинов - ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и IFN γ в сыворотке крови с использованием метода иммуноферментного анализа. Анализ полученных данных был проведен с применением современных методов математической обработки микробиологических исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Одним из ярких примеров лабораторных маркеров наличия и тяжести воспалительной реакции в организме является С-реактивный белок (СРБ) и в настоящий момент обусловлено его высокой диагностической значимостью.

При исследовании СРБ и ПКТ, проводившееся при поступлении в стационар у обследованных больных выявлена значительная разница по изученным показателям по отношению к контрольным нормативам (таблица 1). Анализ представленных данных позволил выявить, что наибольшее повышение концентрации маркера острого воспаления (СРБ) было в группе обследованных детей с ВП ЗТ, при этом отмечалось достоверное их повышение до $57,8 \pm 1,9$ мг/л ($p < 0,001$) более чем в 12,0 раз по сравнению с нормативными данными ($4,5 \pm 0,9$ мг/л), по отношению к группе детей с ВП в 1,4 раза ($40,6 \pm 2,15$, $p < 0,01$).

Результаты анализа показателя ПКТ у больных ВП ЗТ показало достоверное повышение до $6,85 \pm 0,33$ нг/л ($p < 0,001$) в 42.8 раза по сравнению с нормативными данными, по отношению к группе детей с ВП 2,7 раза ($2,57 \pm 0,18$, $p < 0,01$). Наибольшее повышение концентрации маркеров острого воспаления СРБ и ПКТ наблюдалось в группе обследованных детей с ВП ЗТ.

Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод, что комплексная оценка концентрации воспалительных биомаркеров в сочетании с другими клинико-лабораторными параметрами может быть полезна в мониторинговании легочного воспалительного процесса и позволит избежать необоснованного назначения антибактериальных препаратов.

Цитокины представляют с собой неспецифические полипептидные молекулы, образующиеся в большей части клетками защитной системы в факте их экспрессии. Определение уровня цитокинов имеет важное значения в силу отражения физиологических и патологических процессов, что дает возможность выявлять наличием патологий и назначать соответствующее лечение. Цитокины, связанные с воспалительными процессами при пневмонии, могут оказаться ценными биомаркерами, отражающими эффективность проводимого лечения и общее состояния пациента. Уровень цитокинов отражает актив-

ность, тяжесть и продолжительность воспалительного процесса.

Таблица 1

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

Показатели	Практически здоровые дети, n=30 (I)	ВП, n=48 (II)	ВП ЗТ, n=50 (III)	P	P ₁	P ₂
СРБ мг/л	4,5±0,9	40,6±2,15	57,8±1,9	<0,01	<0,001	<0,01
ПКТ нг/л	0,16±0,1	2,57±0,18	6,85±0,33	<0,001	<0,001	<0,01

Примечание: P - достоверность различий между показателями I и II групп больных; P₁ – достоверность различий между показателями I и III групп больных; P₂ - достоверность различий между показателями II и III групп больных.

Осуществленные нами изучения и анализ концентрации цитокинов про и противовоспалительного типа в составе сыворотки крови у обследованных больных представлены в табл. 2.

Среди провоспалительных цитокинов классическими являются IL-1β и IL-6. Анализируя представленные данные, стоит отметить, что при наличии

внебольничного воспаления легочной ткани с пролонгированным течением концентрация IL-1β увеличивается в 5 раз относительно группы контроля, при этом средние показатели равны в среднем 136,5±3,1 пг/мл (p <0,001), в сравнении с группой сравнения данные значения выше в 1,3 раза (101,3±8,7 пг/мл, p <0,01), IL-6 – в 1,4 раза.

Таблица 2

Сравнительный анализ показателей цитокинов у обследованных детей, (M±m)

Показатели пг/мл	Практически здоровые дети, n=30 (I)	ВП, n=48 (II)	ВП ЗТ n=50 (III)	P	P ₁	P ₂
IL-1β	27,8±2,6	101,3±8,7	136,5±3,1	<0,01	<0,001	<0,01
IL-4	4,6±0,6	11,9±0,8	23,4±0,9	<0,01	<0,001	<0,01
IL-6	6,7±0,2	27,4±2,1	37,8±1,3	<0,01	<0,001	<0,01
IL-8	19,3±2,4	44,3±2,1	58,3±1,42	<0,01	<0,001	<0,01
TNFα	42,3±2,1	61,4±3,2	78,4±2,6	<0,01	<0,001	<0,01
IFNγ	34,3±2,7	21,2±0,8	16,7±0,7	<0,01	<0,001	<0,01

Примечание: P - достоверность различий между показателями I и II групп больных; P₁ – достоверность различий между показателями I и III групп больных; P₂ - достоверность различий между показателями II и III групп больных.

Анализ IL-4 у детей, больных ВП ЗТ в постковидном периоде показал более выраженное повышение по отношению к группе сравнения (ВП) в 2,1 раза (11,9±0,8 пг/мл, p <0,01) и были выше контрольных значений в 5,3 раза, что составило в среднем 23,4±0,9 пг/мл (p<0,001). Концентрация IL-6 увеличивается в 5,7 раз относительно группы контроля, при этом средние показатели равны в среднем 37,8±1,3 пг/мл (p<0,001). У детей с ВП ЗТ концентрация IL-8 в среднем была равна 58,3±1,4 пг/мл в сравнении с группой контроля данные значения выше в 1,4 раза (p<0,001), при этом в сравнении с группой сравнения данные значения выше в 1,3 раза (44,3±2,1 пг/мл, p <0,01). Концентрация TNFα повышается до 78,4±2,6 пг/мл, при сопоставлении со здоровыми лицами детского возраста (p<0,001), в сравнении с группой сравнения данные значения выше в 1,2 раза (61,4±3,2 пг/мл, p<0,01). Концентрация IFNγ равна – 16,7±0,7 пг/мл, что в 2,1 меньше данных показателей у здоровых исследуемых (34,3±2,7, p <0,001), по отношению к группе сравнения (ВП) отмечалось снижение уровня IFNγ в 1,3 раза (21,2±0,8 p <0,01). Отмечается стабильное уменьшение интерферона гамма у представителей обеих групп, но стоит отметить, что оно более сильно у больных с ВП ЗТ в постковидном периоде.

По итогу, обнаруженная специфичность статуса

цитокинов у лиц детского возраста с наличие ВП ЗТ проявляющаяся в экспрессии интерлейкина-1β, IL-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. По-нашему мнению повышенное выделение цитокинов про-и противовоспалительного типа говорит о сильных переменах в деятельности всех аспектов защитной системы, и имеет отрицательное влияние на течение ведущей патологии, которую необходимо подвергнуть лечению.

ВЫВОДЫ

1. Наблюдаемые нами изменения содержания С-реактивного белка, прокальцитонина и про – и противовоспалительных цитокинов свидетельствуют о более высокой активности воспалительного процесса развивающихся при внебольничной пневмонии затяжного течения, что может явиться дифференциально-диагностическим критерием заболевания.

2. При внебольничной пневмонии затяжного течения у детей отмечается значимое повышение биологических маркеров воспалительного типа СРБ и ПКТ (СРБ до 12,0 раза и ПКТ до 42,8 раза p<0,001). Выявлена специфичность состояния цитокинов у

лиц детского возраста с наличием внебольничного воспаления легочной ткани, имеющей затяжное течение, которое заключается в экспрессии цитокинов (IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8, TNFα), а также уменьшения показателей IFN-γ, что является дополнительным критерием диагностики затяжного течения заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахаева А.С. Анализ взаимосвязей уровня прокальцитонина при внебольничной пневмонии у детей // Медицина и экология. – 2022. – №3. – С.84-87.
2. Блинова Т.В., Рахманов Р.С., Страхова Л.А., Колесов С.А. К вопросу о прогностической значимости С-реактивного белка // Медицинский альманах. – 2021. – №2(42). – С.39-43.
3. Бобылев А.А., Рачина С.А., Авдеев С.Н., Дехнич Н.Н. Клиническое значение определения С-реактивного белка в диагностике внебольничной пневмонии. Клиническая фармакология и терапия. – 2022; 25 (2). – С. 32-42.
4. Геппе Н. А., Розина Н. Н., Волков И. К., Мизерницкий Ю. Л. Рабочая классификация основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей // Российское респираторное общество. – 2022. – С.18.
5. Зайцев А.А., Овчинников Ю.В., Кондратьева Т.В. Биологические маркеры воспаления при внебольничной пневмонии // Consilium medicum. – 2019. – vol 16. – С.36-41.
6. Зуфаров А.А. Роль показателей цитокинов и маркеров воспаления в развитии осложнений при острых воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей у детей // Доктор ахборотномаши. – 2018. – №2. – С.28-31.
7. Каримджанов И. А., Исканова Г. Х., Исраилова Н. А. Диагностика и лечение внебольничной пневмонии у детей // Здоровье ребенка. – 2023. – №1(69). – С.133-138.
8. Fine M.J., Smith M.A., Carson C.A. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia: A meta-analysis // JAMA. – 1996. – Vol. 275, №2. – P. 134-141.
9. Forbes, J.D. The gut microbiota in immune-mediated inflammatory diseases / J.D. Forbes, G. van Domselaar, C.N. Bernstein // Front. Microbiol. – 2015. – 7. – P. 1081.
10. Woodhead M. Community acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns // Eur. Respir. J. Suppl. – 2002. – №36. – P. 20-27.