

УДК 616.24-002-078-053.4/.5-055.1/.3-056.2:613.73:612.017.1

О.С. Бородіна

Харківський національний медичний університет

ГЕНДЕРНІ ОСОБЛИВОСТІ РІВНЯ ЦИТОКІНІВ ЗАЛЕЖНО ВІД РІВНЯ ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ

Досліджено вміст цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-4 і ФНП- α в сироватці крові дітей, хворих на негоспітальну неускладнену пневмонію, з різним рівнем фізичного розвитку. За допомогою багатофакторного аналізу встановлено підвищення рівня ІЛ-1 у пацієнтів чоловічої статі з середнім рівнем фізичного розвитку і хлопчиків, що мають дефіцит маси тіла, а також у дівчаток, що мають надлишкову масу тіла. Показано, що активність бронхолегеневого запального процесу при підвищенні рівня ІЛ-4 менш виражена у дівчаток з дефіцитом маси тіла, хворих на негоспітальну пневмонію, ніж у хлопчиків аналогічної групи. Отримані результати доводять необхідність активізації подальшого вивчення імунорегуляторних механізмів у відповідь на запальний процес бронхолегеневого дерева залежно від рівня фізичного розвитку дитини, хворої на негоспітальну неускладнену пневмонію, і розробки інформативних способів прогнозування перебігу захворювання.

Ключові слова: фізичний розвиток дітей, негоспітальна пневмонія, цитокіни.

Відомо, що в багатьох країнах світу пневмонія є однією з головних причин смертності дітей у віці до 5 років життя [1]. Саме тому, незважаючи на численні дослідження, що проводяться науковцями, вивчення чинників ризику несприятливого перебігу пневмонії, аналіз стану захворюваності, своєчасного та правильного поставлення діагнозу, адекватного призначення лікування залишається актуальним для педіатрів, пульмонологів та лікарів сімейної практики.

За даними чл.-кор. НАМН України, проф. О.П. Волосовця, суттєвий вплив на перебіг соматичної патології в дітей різного віку справляє рівень фізичного розвитку дитини. Отже, порушення формування гармонійного фізичного розвитку може стати серйозним чинником, що впливає на стан здоров'я дитячої популяції в цілому [2].

Окрім цього останнім часом значно підвищився інтерес до вивчення впливу сано-генезу щодо відповіді організму дитини на дію бактеріальних агентів. Становлення таких процесів відбувається по-різному і детерміну-

ється як ендогенними, так і екзогенними факторами. Так, інтерлейкіни є характерними маркерами запального процесу, його настання або ефективності лікування [3–6]. Проте ще й досі немає чітких даних щодо особливостей перебігу гострого запального процесу легень та імунологічної відповіді дитячого організму залежно від рівня фізичного розвитку (ФР) дитини, що й зумовило актуальність даного дослідження.

Мета дослідження – вивчення особливостей імунної відповіді на запальний процес у пацієнтів дитячого віку, які хворіють на гостру негоспітальну пневмонію та мають різний рівень фізичного розвитку.

Матеріал і методи. Обстежено 171 дитину віком від 3 до 14 років з діагнозом негоспітальна неускладнена пневмонія (ННП), з яких 53,22 % – дівчатка і 46,78 % – хлопчики. Групу контролю становили 20 умовно здорових дітей такого самого віку з середнім рівнем фізичного розвитку.

Для верифікації діагнозу ННП використано клінічні, рентгенологічні, біохімічні,

© О.С. Бородіна, 2016

мікроскопічні та мікробіологічні методи дослідження згідно з протоколом обстеження дітей за наказом МОЗ України від 13.01.05 № 18 «Про погодження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія» [7].

Рівень ФР дітей віком від 2 до 5 років оцінювали за показником індексу маси тіла (ІМТ) та згідно з наказом МОЗ України від 20.03.08 № 149 «Про затвердження протоколу медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років» [8]. Рівень ФР дітей віком від 5 до 19 років оцінювали за показником ІМТ та згідно з наказом МОЗ України від 13.09.13 № 802 «Про погодження матеріалів критеріїв оцінки фізичного розвитку дітей шкільного віку» та відповідно до рекомендацій ВООЗ (Expert Committee on Clinical Guidelines for Overweight in Adolescent Preventive Services і European Childhood Obesity Group, 2007) [9].

З урахуванням рівня фізичного розвитку всі діти основної групи були розподілені таким чином: 1-а групу становили 26 дітей віком 3–7 років, 1-б – 24 дитини віком 7–14 років з надлишковою масою тіла (НМТ); 2-а групу – 28 дітей віком 3–7 років та 2-б групу – 22 дитини 7–14 років з дефіцитом маси тіла (ДМТ); 3-а групу – 26 дітей віком 3–7 років та 3-б – 25 дітей 7–14 років із середніми показниками фізичного розвитку (СПФР).

Рівень цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-4 і ФНП- α) у сироватці крові визначали в гострий період захворювання (на 3-тю–4-ту добу від початку) методом твердофазного імуноферментного аналізу на апараті «BioTek» ELx800 (США, 2012) і стандартних наборів реагентів: «ІФА-TNF-ALPHA»; «ІФА-IL-4» та «ІФА-IL-1 β » (ООО «Цитокин», м. Санкт-Петербург).

Для статистичного аналізу результатів дослідження порівнювали середні значення за допомогою параметричних методів (t-критерію Ст'юдента) за умов нормального розподілу даних та непараметричних методів (U-критерію Манна-Уїтні). Результати, отримані при дослідженні, з метою оптимізації математичної обробки були введені до бази даних, побудованої за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel (2010). Для статистичного та інформаційного аналізу застосовували статистичні пакети прикладних програм «Stadia-6» (серійний номер ліцензійного паспорта

1218 від 24 травня 2000 р., Версія «Проф») «Excel for Windows» і «STATISTICA 6.0 для Windows». Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали методами варіаційної статистики, реалізованими стандартним пакетом прикладних програм SPSS for WINDOWS 9.0 [10, 11].

Дослідження проводили відповідно до вимог Європейської конвенції по захисту хребетних тварин (Страсбург, 18.03.86), директиви Ради Європейського економічного товариства по захисту хребетних тварин (Страсбург, 24.11.86), закону України «Про лікарські засоби» (1996, ст. 7, 8, 12), принципів ICH GCP (2008), GLP (2002), «Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань» та «Типового положення про комісію з питань етики», затверджених наказами МОЗ України від 12.07.12 № 523 та від 03.08.12 № 616.

Результати та їх обговорення. Проаналізувавши результати дослідження цитокінів у дітей з ННП, ми встановили, що рівень прозапальних інтерлейкінів (ІЛ-1, ФНП- α) вищий, ніж у дітей контрольної групи, в середньому на (23,5 \pm 6,8) %, тоді як рівень протизапального інтерлейкіну (ІЛ-4) вищий у середньому на (40,2 \pm 7,1) % та залежить від рівня ФР дитини.

Порівнявши рівень ІЛ-1 у дітей з різним рівнем ФР, ми виявили, що середні значення ІЛ-1 у дітей із СПФР становили (34,90 \pm 4,23) пкг/мл, у дітей з ДМТ мало місце збільшення його рівня до (48,47 \pm 5,73) пкг/мл ($p > 0,05$), у пацієнтів з НМТ – достовірне збільшення в 1,4 рази ($p < 0,05$) до (50,07 \pm 6,04) пкг/мл порівняно з показником у хворих з СПФР. Між показниками хворих з ДМТ і НМТ достовірних відмінностей не встановлено ($p > 0,05$), табл. 1.

При аналізі показників рівня ІЛ-1 виявлено гендерні особливості підвищення рівня цитокіну у дітей з різним рівнем ФР. Так, у групі з ДМТ підвищення рівня цитокіну характерно для хлопчиків [(50,0 \pm 1,9) %], тоді як у дівчаток підвищення рівня цього показника не відмічалось (0 %; $p < 0,001$). Подібна закономірність характерна і для хворих з СПФР: у хлопчиків підвищення рівня ІЛ-1 мало місце у (21,4 \pm 1,7) % і не притаманне для дівчаток (0 %; $p < 0,05$).

Таблиця 1. Розподіл дітей по групах з підвищеним рівнем ІЛ-1 залежно від статі та рівня фізичного розвитку

Стать	ДМТ			НМТ			СПФР		
	n	абс.	%	n	абс.	%	n	абс.	%
Хлопчики	18	9	50,0±1,9	18	2	11,1±1,2 [#]	14	3	21,4±1,7*
Дівчатка	22	0	0 p<0,001	23	8	34,80±4,21 [@] p<0,05	9	0	0 [^] p<0,05

Примітка. Достовірна різниця при порівнянні з показником: p – хлопчиків і дівчаток; при ДМТ: * p<0,05; # p<0,01; @ p<0,001; при НМТ: ^ p<0,01.

Інша закономірність встановлена для хворих з НМТ: частота підвищення вмісту цитокінів у дівчаток [(34,80±4,21) %; p<0,05] у 3,3 рази перевищувала таку у хлопчиків [(11,1±1,2) %; p<0,05]. Отримані дані свідчать про суттєві гендерні відмінності метаболізму ІЛ-1 у відповідь на запальний процес у легенях і залежать від рівня фізичного розвитку.

Привертає на себе увагу той факт, що середній рівень ІЛ-1 у всіх групах не перевищував 50 пкг/мл, проте у (14,5±2,7) % хворих відмічалось його збільшення (рис. 1). Так,

НМТ у (56,1±4,7) %, у пацієнтів групи з ДМТ – у (47,5±3,2) %. Збільшення цього показника у дітей із СПФР визначено у (39,1±2,7) % хворих дітей на ННП. Достовірних відмінностей між групами виявлено не було (p>0,05).

При аналізі результатів дослідження у хворих на ННП з підвищеним рівнем ФНП-α залежно від статі (табл. 2) достовірних відмінностей встановлено не було (p>0,05), що вказує на те, що стать хворих не впливає на метаболізм даного цитокіну.

У дітей, хворих на ННП, максимальне збільшення вмісту ІЛ-4 у крові (рис. 1) спосте-

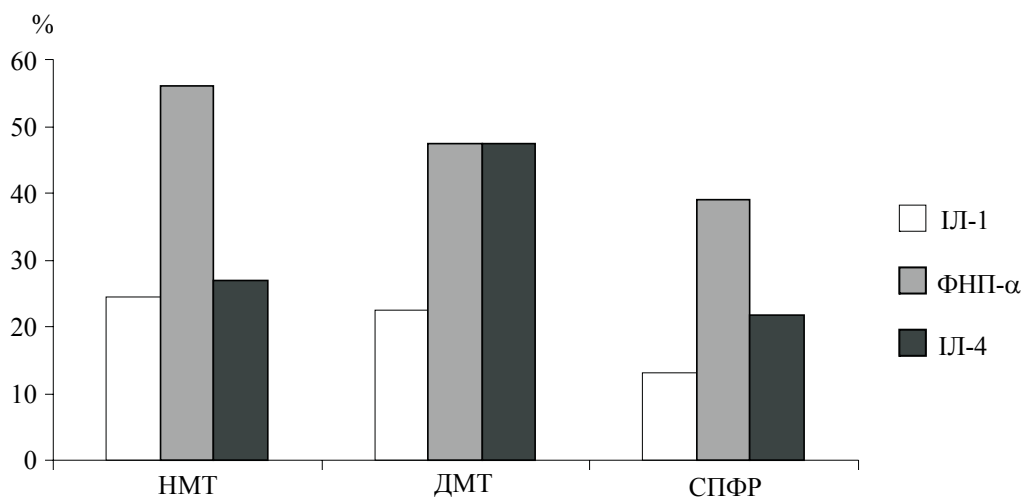


Рис. 1. Розподіл хворих зі збільшенням рівня цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-4, ФНП-α) залежно від рівня фізичного розвитку

підвищення рівня цитокіну залежно від рівня ФР виявлено у (24,4±2,9) % хворих дітей з НМТ, у (22,5±2,2) % з ДМТ і лише у (13,0±2,1) % відмічено збільшення рівня ІЛ-1 у крові дітей з СПФР. Проте достовірних відмінностей між групами не встановлено (p>0,05).

При аналізі результатів дослідження хворих на ННП дітей з підвищеним рівнем ФНП-α встановлено (рис. 1), що збільшення вмісту цитокінів мало місце в групі хворих з

рігасться в групі хворих з ДМТ [(47,5±3,2) %]. У хворих з НМТ збільшення ІЛ-4 виявляється достовірно менше (в 1,7 разу; p<0,05), у (26,8±2,2) % хворих, проте підвищений рівень цитокіну в групі хворих з СПФР виявляється у (21,7±1,9) %, що у 2,2 разу менше (p<0,01), ніж у хворих з ДМТ, та у 1,2 разу менше, ніж у дітей з НМТ. Щодо хворих з НМТ ці відмінності виступають лише як тенденція (p>0,05).

Таблиця 2. Розподіл хворих дітей по групах з підвищеним рівнем ФНП- α залежно від статі та рівня фізичного розвитку

Стать	ДМТ			НМТ			СПФР		
	п	абс.	%	п	абс.	%	п	абс.	%
Хлопчики	18	10	55,6 \pm 4,6	18	10	55,6 \pm 4,6	14	5	35,7 \pm 2,6
Дівчатка	22	0	40,9 \pm 3,7 p>0,05	23	13	56,5 \pm 5,1 p>0,05	9	4	44,4 \pm 3,5 p>0,05

Примітка. p – достовірна різниця при порівнянні показника хлопчиків і дівчаток.

При аналізі підвищеного рівня ІЛ-4 встановлено (табл. 3), що достовірні гендерні відмінності мають місце лише в групі з ДМТ: частота збільшення вмісту ІЛ-4 у хлопчиків [(72,2 \pm 8,2) %] у 2,6 разу більше (p<0,001), ніж у дівчаток.

Порівнявши показники окремих про- та протизапальних цитокінів (табл. 4), ми встановили, що при запальних процесах поряд з підвищенням продукції прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ФНП- α) відбувається компенсаторне збільшення їх контрагентів, тобто протизапальних цитокінів, зокрема ІЛ-4. Важливим є врахування балансу цих двох систем регуляторів запального процесу. З цією метою проаналізовано комплексний показник, що відображає співвідношення про- і протизапальних цитокінів ІЛ-4/ІЛ-1 і ФНП- α (рис. 2).

У хворих з ДМТ і НМТ криві різко асиметричні із зсувом вліво з модою, відповідною діапазону $\leq 0,60$, що свідчить про дефіцит протизапальних систем регуляції запалення і наявність дисбалансу регуляторів запалення на користь переважання прозапальних факторів.

Таблиця 3. Розподіл хворих дітей по групах з підвищеним рівнем ІЛ-4 залежно від статі та фізичного розвитку

Стать	ДМТ			НМТ			СПФР		
	п	абс.	%	п	абс.	%	п	абс.	%
Хлопчики	18	13	72,2 \pm 8,2	18	6	33,3 \pm 3,2*	14	2	14,3 \pm 1,7#
Дівчатка	22	6	27,7 \pm 2,3 p<0,05	23	5	21,7 \pm 2,2 p>0,05	9	3	33,3 \pm 3,1 p<0,05

Примітка. Достовірна різниця при порівнянні показника: p – хлопчиків і дівчаток; при ДМТ: * p<0,05; # p<0,01.

Таблиця 4. Розподіл хворих дітей по групах з вираженим дисбалансом про- і протизапальних цитокінів залежно від статі та фізичного розвитку

Стать	ДМТ			НМТ			СПФР		
	п	абс.	%	п	абс.	%	п	абс.	%
Хлопчики	18	11	61,1	18	9	50,0	9	3	33,3
Дівчатка	22	2	27,3 p<0,05	23	9	39,1 p>0,05	14	1	19,2 p>0,05

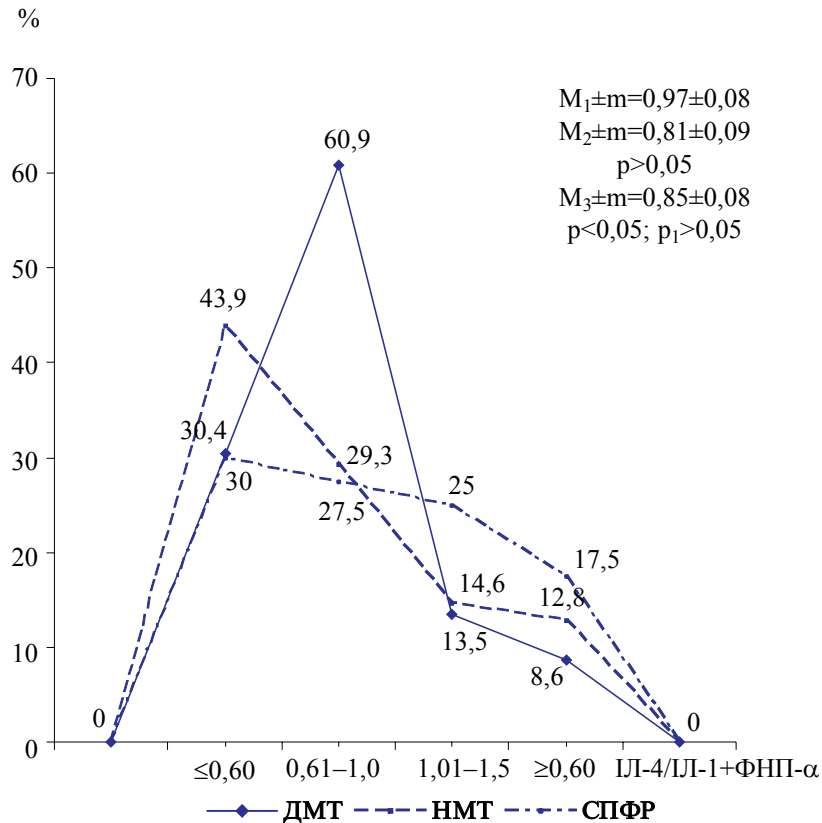


Рис. 2. Профілі розподілу значень ІЛ-4/ІЛ-1 + ФНП- α по групах: M_1 – СПФР; M_2 – НМТ; M_3 – ДМТ; p – достовірна різниця відносно показника при СПФР; p_1 – при НМТ

Таким чином, у дітей, хворих на ННП, відбувається підвищення продукції прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ФНП- α) з найбільшим значенням рівня ІЛ-1 у дівчаток у групі з ДМТ та НМТ. У свою чергу, це дозволяє розглядати дівчаток з відхиленнями рівня ФР у той чи інший бік як групу ризику щодо тяжкого перебігу ННП. Підвищення рівня протизапального цитокіну (ІЛ-4) у хлопчиків з ДМТ свідчить про адекватні компенсаторні механізми при ННП.

Висновки

1. У дітей, хворих на неускладнену негоспітальну пневмонію, в гострий період захворювання відбувається підвищення продукції прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ФНП- α).

2. Характерне збільшення рівня ІЛ-1 у сироватці крові у пацієнтів, хворих на неускладнену негоспітальну пневмонію, віком від 3 до 14 років відмічалось у хлопчиків з дефіцитом маси тіла і середнім рівнем фізич-

ного розвитку та у дівчаток з надлишковою масою тіла.

3. У дітей, хворих на неускладнену негоспітальну пневмонію, в гострий період захворювання відмінностей у ступені підвищення рівня прозапального цитокіну ФНП- α залежно від рівня фізичного розвитку та статі не встановлено.

4. На тлі підвищення рівня ІЛ-4 активність запального процесу була значно нижча (у 2,6 разу) у дівчаток, хворих на негоспітальну пневмонію, з дефіцитом маси тіла, ніж у хлопчиків відповідної групи ($p < 0,001$).

Перспективи подальших досліджень.

Результати дослідження свідчать про необхідність активізації подальшого вивчення проблеми імунорегуляторних механізмів у відповідь на запальний процес легень залежно від рівня фізичного розвитку дитини, хворої на негоспітальну неускладнену пневмонію, та розробки інформативних способів прогнозування перебігу захворювання.

Список літератури

1. ВОЗ. Информационный бюллетень № 331 (ноябрь 2015 г.). – Режим доступа : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/>.
2. Особливості перебігу бронхіальної астми у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням / О. П. Волосовець, С. П. Кривопустов, М. Т. Макуха, А. В. Купкіна // Здоровье ребенка. – 2015. – № 8. – С. 51–55.
3. Вплив харчування на стан здоров'я дітей раннього віку / С. Л. Няньковський, О. С. Івахненко, Д. О. Добрянський, О. Г. Шадрин // Здоровье ребенка. – 2011. – № 8 (35). – С. 30–34.
4. *Fordyce C. B.* Diagnostic strategies for the evaluation of chest pain: clinical implications from SCOT-HEART and PROMISE / С. В. Fordyce, D. E. Newby, P. S. Douglas // J. Amer. College of Cardiology. – 2016. – Т. 67, № 7. – С. 843–852.
5. *Agnelli G.* Acute pulmonary embolism / G. Agnelli, C. Becattini // N. Engl. J. Med. – 2010. – V. 363. – P. 266–274.
6. *Острополец С. О.* Проблема саногенеза в педиатрии / С. С. Острополец // Здоровье ребенка. – 2006. – № 1 (1). – С. 30–34.
7. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія»: Наказ МОЗ України від 13.01.05 № 18 [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.moz.gov.ua>.
8. Про затвердження клінічного протоколу медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років: Наказ МОЗ України від 20.03.08 № 149 [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.moz.gov.ua>.
9. Про затвердження критеріїв оцінки фізичного розвитку дітей шкільного віку: Наказ МОЗ України від 13.09.13 № 802 [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.moz.gov.ua>.
10. Наглядная статистика в медицине / под ред. А. Петри, К. Сэбин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003. – 144 с.
11. *Леонов В. П.* Логистическая регрессия в медицине и биологии / В. П. Леонов. – Режим доступа : http://www.biometrika.tomsk.ru/logit_1.htm. – 2012.

О.С. Бородина**ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ УРОВНЯ ЦИТОКИНОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ НЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ**

Исследовано содержание цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-4 и ФНО- α в сыворотке крови детей, больных негоспитальной неосложненной пневмонией, с разным уровнем физического развития. С помощью многофакторного анализа установлено повышение уровня ИЛ-1 у пациентов мужского пола со средним уровнем физического развития и мальчиков, имеющих дефицит массы тела, а также у девочек, имеющих избыточную массу тела. Показано, что активность бронхолегочного воспалительного процесса при повышении уровня ИЛ-4 менее выражена у девочек с дефицитом массы тела, больных негоспитальной пневмонией, чем у мальчиков аналогичной группы. Полученные результаты доказывают необходимость активизации дальнейшего изучения иммунорегуляторных механизмов в ответ на воспалительный процесс бронхолегочного дерева в зависимости от уровня физического развития ребенка, больного негоспитальной неосложненной пневмонией, и разработки информативных способов прогнозирования течения заболевания.

Ключевые слова: физическое развитие детей, негоспитальная пневмония, цитокины.

О.С. Borodina**GENDER PECULIARITIES OF THE CYTOKINES LEVEL DEPENDING ON THE PHYSICAL DEVELOPMENT OF CHILDREN SUFFERING FROM COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA**

The serum cytokines IL-1 β , IL-4 and TNF- α level has been studied in children with community-acquired noncomplicated pneumonia and different physical development. On the basis of multivariate analysis data, increase in IL-1 β was determined in male patients with typical physical development and underweight male pediatric patients as well as in overweight female pediatric patients. It is shown, that

activity of bronchopulmonary inflammatory process at increase in IL-4 level was less evident in underweight girls with community-acquired pneumonia than in boys of the same group. These data proved the need for intensification of further research of immunoregulatory mechanisms in response to inflammatory process of bronchopulmonary apparatus depending on the level of physical development in pediatric patient with community-acquired noncomplicated pneumonia as well as development of informative forecasting methods regarding the course of disease.

Keywords: *physical development of children, community-acquired pneumonia, cytokines.*

Поступила 28.01.16