



ВЛИЯНИЕ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ СРЕДЫ НА СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И УРОВЕНЬ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ ПРИ ОСТРЫХ БРОНХОЛЕГОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Юсупова У.У.,
Джуманиязова Г.М.

Ургенчский филиал Ташкентской медицинской
академии г. Ургенч, Узбекистан

Аннотация:

Цель. Изучение особенности клинического течения, состояние системы гемостаза и уровень интерлейкинов у детей с острыми бронхолегочными заболеваниями с различными экологическими условиями проживания.

Методы. Были исследованы 42 детей с острой внебольничной пневмонией и 34 детей с острым бронхитом (группа I) проживающих в регионе Аральского моря (на территории Хорезмской области) и 40 детей с острой внебольничной пневмонией и 30 детей с острым бронхитом в возрасте от 1 до 3 лет проживающих в регионе Самарканд (группа II). Диагноз выставлен на основании анамнеза, клинических признаков, результатов инструментальных и лабораторных исследований. Определяли концентрацию цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ γ в сыворотке крови, изучали систему гемостаза.

Результаты. Экологик ноқулай шароит ҳисобланган Хоразм вилоятида яшовчи болаларда ўтқир бронхит ва пневмония касалликлари кечиши, асоратланишида фон касалликларини ўрни сезиларли бўлиб, 55,3 % ҳолатда икки ва ундан кўп фон касалликлари аниқланди. Уровень цитокинов и показатели системы гемостаза зависели от тяжести заболевания. У больных I группы в остром периоде заболевания уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α были более высокими, чем у больных II группы. Снижение содержания ИНФ γ в основном происходило у больных I группы. Уровень интерлейкинов при острой пневмонии был выше, чем бронхит, в 4.1 раза при острой пневмонии, 1,5 раз выше при остром бронхите выше чем контрол.

Ключевые слова: острая пневмония, бронхит, интерлейкины, система гемостаза, корреляционный взаимосвязь.

Актуальность

Несмотря на значительный прогресс в изучении этиологии, эпидемиологии, диагностики и лечение, острые заболевания органов дыхания занимают первое место в структуре заболеваемости у детей и третье - в структуре младенческой смертности. И на сегодняшний день часто встречаются осложнения, рецидивы, длительная продолжительность и



хронизация респираторных заболеваний [Зайцева О.В., 2015; Самсыгина Г.А. 2015].

В последнее время в связи со значительным загрязнением окружающей среды, проблема окружающая среда и его влияние на здоровье ребенка стала одной из актуальных. У детей проживающих экологически неблагоприятных регионах острые бронхолегочные заболевание имеют свойственное им своеобразное течение. Это те дети, у которых сопровождается частые рецидивы заболевания и осложненным течение респираторных заболеваний. Такие дети, составляя группу риска, привлекают внимание в качестве не только медицинской, но и социально-экономической проблемы [Учайкин В.Ф., 2009, Баранов А.А.2003].

За последние годы пристальное внимание исследователей привлекает изучение механизмов иммунной регуляции физиологических функций. В этом отношении система гемостаза не является исключением. Известно, что иммунокомпетентные клетки, несущие рецепторы к активированным факторам свертывания крови способны реализовать афферентное В литературе появились сведения о влиянии цитокинов на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, свертывание крови и фибринолиз [Балуда В.П. 1995]. Также известно, что факторы свертывания крови способны оказывать действие на продукцию некоторых цитокинов (Jones A., Greczy C.L., 1990; Vase M. et al., 1996). Однако исследование механизма действия цитокинов в области медицины практически не затронуло глубинных проблем учения о системе гемостаза. В то же время изучение связей между иммуногенезом и гемостазом при непосредственном участии интерлейкинов позволяет на молекулярно-клеточном уровне разобраться в механизмах регуляции свертывания крови и фибринолиза в развитии ДВС-синдрома и других нарушений системы гемостаза при острых заболеваниях органов дыхания.

Кроме того, новыми направлениями в изучении этой патологии является исследование клинических особенностей и изучение роли цитокинов в регуляции системы гемостаза бронхолегочных заболеваний у детей с различными экологическими условиями проживания. Знание этих особенностей позволили бы расширить сведения о патогенезе острых бронхолегочных заболеваний. А также позволили бы разработать новые пути прогнозирования, диагностики, лечение нарушений в системе гемостаза, нередко возникающих при острых бронхолегочных заболеваний в экологически неблагоприятных регионах.



Цель исследования. Оценить особенности клинического течения и системы гемостаза у детей с острыми бронхолегочными заболеваниями с различными экологическими условиями проживания.

Материалы и методы.

Обследовано 52 детей с острой внебольничной пневмонией и 37 детей с острым бронхитом (группа I) проживающих в регионе Аральского моря (на территории Хорезмской области) и 45 детей с острой внебольничной пневмонией и 35 детей с острым бронхитом в возрасте от 1 до 3 лет проживающих в регионе Самарканд (группа II). Обследованные дети находились на стационарном лечении.

Диагностический алгоритм верификации пневмонии и бронхита, основаны на общепринятой клинической симптоматике и согласно Протоколу лечения пневмоний и бронхитов у детей. Пневмония диагностировалась при наличии комплекса симптомов общей интоксикации, лихорадки, катаральных проявлений (продуктивный кашель), дыхательной недостаточности (одышка, участие в дыхании вспомогательной мускулатуры, акроцианоз и др.), перкуторных (локальное укорочение перкуторного тона) и аускультативных (жесткое или бронхиальное дыхание, крепитация, асимметричные влажные мелкопузырчатые хрипы) изменений в легких. Также подтверждались наличием легочных инфильтратов по данным рентгенографических исследований органов грудной клетки в прямой, при необходимости - в боковой проекции.

Системы гемостаза включало определение протромбинового времени (PT), концентрацию фибриногена (FIB), активность частичное тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового индекса (РТИ) на аппарате (HUMAN CLOT DUO plus), количество тромбоцитов с помощью анализатора -«Couiter MD», свертываемость крови по Фонио.

Концентрацию цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-системы для ИФА «ИФА-ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6» («Вектор-Бест», Россия, 2009), уровень интерферона у (ИФНу) — методом иммуноферментного анализа. Исследование различных звеньев системы гемостаза и концентрация цитокинов проводилось при поступлении и перед выпиской больного (при необходимости - чаще).

Статистическая обработка результатов исследования проведена с применением современных вычислительных систем типа IBM при помощи



пакета стандартных программ «Excel». Для выявления взаимосвязей между анализируемыми показателями проводили корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции r и проверкой его значимости с помощью критериев t -Стьюдента и χ^2 Пирсона.

Результаты исследования. Результаты проведенного исследования показали, что высокая встречаемость осложненных форм пневмонии наблюдалась у детей I группы (81%), по сравнению во II группы (25%) проживающих в регионе Самарканд. У больных I группы наиболее частой осложнений выявили кардит, который определен у 45% (19), бронхообструктивный синдром выявлен у 26% (11) и ДВС синдром 9,5% (4). Тогда как у больных II группы кардит выявлен 3 (7,5%), бронхообструктивный синдром выявлен у 6 (15%). При анализе течения бронхита часто у 24 (71%) выявлен острый обструктивный бронхит у больных I группы, рецидивирующее течение выявлено у 14 (41,2%), тогда как у больных II группы острый обструктивный бронхит выявлен у 6 (20%), рецидивирующее течение у 4 (13,3%).

Основными факторами риска развития внебольничной пневмонии и острого бронхита у больных, проживающих, в экологически неблагоприятных регионах явилась, преморбидный фон. Анализ полученных данных показал, что в первой группе детей поступивших на стационарное лечение сопутствующие заболевания имели 58 (76,3 %) детей. При этом диагноз рахит имели 53 (69,7%) детей, белково-энергетический недостаток БЭН – 43 (56,6%) детей, анемия 68 (89,5%) детей, 2 и 3 сопутствующих заболеваний имело место у 42 (55,3%) детей первой группы. Во второй группе наличие сопутствующих заболеваний выявлялось у 42 (60%) детей. Диагноз рахит определялся у 28 (40%) детей, БЭН, у 32 (45,7%) детей, диагноз анемия выявлялся у 57 (81,4%) детей. При этом 2 и более сопутствующих заболеваний у детей второй группы, выявлялось у 34 (48,6%) детей.

Результаты проведенного исследования показали, что как у I группы, так и во II группы в остром периоде заболевания в цитокиновом статусе, а также в системе гемостаза происходят значительные изменения. Наибольший интерес представляют результаты проведенных исследований системы цитокинов. Изменения уровней цитокинов, характерные для той или иной степени тяжести, соответствовали объему поражения легочной ткани..



Табл. 1. Показатели цитокинового статуса у больных I и II группы (M±m)

Показатель	Острая пневмония I группа (n=42)	Острая пневмония II группа (n=40)	Бронхит I группа (n=34)	Бронхит II группа (n=30)	Здоровые дети (n=30)
ИЛ-1β, пг/мл	186,0±6,9** *	141,9±5,6** *	72,6±3,8*	54,6±3,4*	44,8±2,8
ФНО-α, пг/мл	204,8±9,0** *	159,8±8,9** *	88,5±2,7** *	59,8±2,2** *	54,5±2,4
ИЛ-6, пг/мл	24,1±2,1***	15,2±2,2**	13,8±0,5*	8,2±0,6	6,5±0,2
ИЛ-8, пг/мл	109,6±4,2** *	84,3±2,2***	79,3±2,4**	63,3±2,2**	54,3±3,3
ИНФ _γ , пг/мл	21,2±1,3***	44,0±1,7***	32,1±2,4** *	64,1±2,8**	86,2±4,6

*Примечание. Статистическая значимость разницы с показателями контрольной группы: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.*

Как видно из табл. 1, у больных I группы в остром периоде заболевания уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-α были более высокими, чем у больных II группы. Снижение содержания ИНФ_γ в основном происходило у больных I группы. Уровень интерлейкинов был выше, чем больше объем поражения в бронхолегочной системе, в 4.1 раза при острой пневмонии, 1,5 раз выше при остром бронхите. Нормализация в цитокинового статуса в периоде клинической ремиссии у больных I группы не происходила. Наблюдаемый в периоде клинической ремиссии высокий уровень провоспалительных цитокинов обуславливает меньшие адаптационные возможности этих детей. В начале и разгаре острых пневмонии выявлена в обеих группах наблюдалась нормализация показателя воспалительной активности ИЛ-8. Однако у больных с тяжелой формой заболевания значение регуляторного ИЛ-6 оставалось достоверно высоким. У больных I группы, у которых частые осложнения, возникали более выраженные изменения (табл.1).

Таким образом, изменение в цитокиновом статусе, тяжелое, часто осложненное течение острой пневмонии и бронхита в периоде клинической ремиссии у больных I группы становятся причиной персистенции



воспаления, сохранения инфекционного агента и в период клинической ремиссии.

Лабораторные показатели гемостаза при поступлении в стационар у больных I и II группы представлены в таблице 2.

Табл. 2. Показатели гемостаза у больных I группы ($M \pm m$)

Критерий	Острая пневмония I группа (n=32)	Острая пневмония II группа (n=32)	Бронхит I группа (n=24)	Бронхит II группа (n=30)	Здоровые дети (n=30)
Тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	$379 \pm 15,3$	$330 \pm 15,9$	$234 \pm 8,3$	$239 \pm 11,6$	$205,0 \pm 16,9$
АЧТВ (сек)	$47,7 \pm 1,9^*$	$33,9 \pm 2,1$	$33,8 \pm 1,9$	$33,4 \pm 1,9$	$33 \pm 0,7$
ТВ (сек)	$9,7 \pm 1,1^*$	$9,8 \pm 1,1$	$9,3 \pm 1,2$	$9,5 \pm 1,4$	$17,2 \pm 1,2$
ПТВ (сек)	$15,7 \pm 1,2^*$	$14,7 \pm 1,2$	$14,4 \pm 1,3$	$14,4 \pm 1,23$	$16,8 \pm 2,5$
Фибриноген (г/л)	$4,49 \pm 0,32^*$	$3,9 \pm 0,32$	$2,9 \pm 0,37$	$3,29 \pm 0,34$	2-4 г/л

*Примечание. M – среднее арифметическое; m – ошибка средней величины; n – количество больных; Статистическая значимость разницы с показателями контрольной группы: * - значимые межгрупповые различия ($p \leq 0,05$; $p \leq 0,01$).*

Воспалительный процесс при остром пневмонии невозможно представить отдельно, без изменений в системе гемостаза, поскольку особое значение в патогенезе этого заболевания имеет влияние свертывающей и противосвертывающей системы крови. Анализ лабораторных показателей больных под нашим наблюдением показывает, что, особенно у больных I группы, количество фибриногена ($4,49 \pm 0,32$ г/л), активированное тромбиновое время (АЧТВ $47,7 \pm 1,9$ сек), количество тромбоцитов, наблюдалось снижение протромбинового индекса и во времени. При анализе больных у 9% больных не было нормального показателя или значимого изменения, у 22% больных была компенсаторная гиперкоагуляция, у 55% больных - субкомпенсаторная гиперкоагуляция, у 14% больных -



декомпенсаторная гиперкоагуляция (переход гиперкоагуляции в гипокоагуляцию), различные кровотечения). Изменения в системе гемостаза при осложненной острой пневмонии более значительны, чем при неосложненной форме, а резкое увеличение числа тромбоцитов является компенсаторной реакцией тромбоцитов на возникновение нарушений внутрисосудистого свертывания. Также при осложненной пневмонии коагуляционный узел гемостаза показал высокий уровень тромбоцитарной готовности к свертыванию крови. Если своевременно не провести гиперкоагуляционный синдром у больных детей, общее состояние больного ухудшится, а гиперкоагуляционное состояние приведет к декомпенсаторным изменениям.

При остром бронхите в обеих группах изменения коагуляционного гемостаза характеризовались значимой гиперкоагуляцией (АЧТВ $34 \pm 2,1$; $33,8 \pm 1,9$) на фоне угнетения конечного этапа свертывания (ТВ $9,9 \pm 1,1$; $9,3 \pm 1,2$), фибриногемией (фибриноген $3,2 \pm 0,34$; $2,9 \pm 0,37$), фибринемией ($127,2 \pm 5,3$; $118,2 \pm 4,3$), угнетением фибринолиза и увеличения содержания в крови продуктов деградации фибрина. Выявленные изменения свидетельствуют о выраженной тромбинемии ($199,2 \pm 12,3$; $134,9 \pm 4,7$) и активации текущего внутрисосудистого свертывания крови в большей степени у детей группы I₆ с развитием состояния декомпенсации текущего внутрисосудистого свертывания. Всё вышеуказанное является показанием для коррекции свертывающей системы крови.

Для выявления взаимосвязи между цитокинов и системы гемостаза, мы провели корреляционный анализ их показателей. Наибольшее действие в патогенезе острых бронхолегочных заболеваний характерно для ИЛ-6 и ИЛ-8, которые являются важными триггерами гиперкоагуляции [Кузник Б.И., 2005]. У детей I группы (экологической неблагоприятной зоне) высокая положительная корреляционная связь отмечена между содержанием ИЛ-6, ИЛ-1 β и концентрацией фибриногена ($r=0,42$), по сравнению II группы ($r=0,48$). Это можно объяснить, что высокий уровень про воспалительных цитокинов, особенно, ИЛ 6, воздействуя на гепатоциты, стимулируют расщепление белков острой фазы (α_1 –антитрипсин, α_2 –макроглобулина и фибриногена) [Гусев Е.Ю., 2008; Кетлинский С.А. 2008.]. Средняя положительная корреляционная связь отмечена между содержанием ИЛ-6, ФНО- α и РФМК ($r=0,32$; $r=0,49$), что отражает гиперкоагуляцию и снижению фибринолитической активности у обследованных больных. Между ИФН_у и



показателями системы гемостаза выявлена тесная отрицательная корреляционная связь. Это можно объяснить «иммунными механизмами регуляции гемостаза». Согласно этой теории, насколько низким будет количество иммунокомпетентных клеток, настолько свёртывающая способность крови будет склонна к повышению [Кузник Б.И., 2005]. В организме существует единая интегральная клеточно-гуморальная система защиты, включающая иммунитет, гемостаз и неспецифическую резистентность организма (А.Ю. Витковский, 2010). Изменения в одном из функциональных звеньев этой системы влекут за собой сдвиги в других.

Таким образом, при острых бронхолегочных заболеваниях у детей осложненных формах острых бронхолегочных заболеваний имела место реакция гемостаза в виде тромбинемии, угнетения фибринолиза. Изменение в цитокиновом статусе и системе гемостаза, может быть одним из факторов, который определяет осложненное и рецидивирующее течение патологического процесса. Эти изменения были более выраженные у детей, больных проживающих в регионе Аральского моря (на территории Хорезмской области) по сравнению, проживающих в регионе Самарканд..

Выводы

1. Значительную роль в развитии и прогрессировании острых бронхолегочных заболеваний у детей играют фоновые заболевания, а дети, проживающие в Хорезмской области, считающейся неблагоприятной по экологическим условиям, имели большое количество фоновых заболеваний (76,3%), два и более фоновых заболевания выявлены в 55,3% случаев. Эти фоновые заболевания обуславливают тяжелое и затяжное течение острых пневмоний и бронхитов у детей, осложнения, глубокие изменения со стороны иммунной системы и системы гемостаза.

2. В остром периоде бронхолегочных заболеваний уровень цитокинов и показатели системы гемостаза зависели от тяжести заболевания:

- у всех больных увеличивается уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α и уменьшается концентрация интерферона в обеих группах, но в большей степени у детей, более проживающих Хорезмской области по сравнению со здоровыми детьми.

3. Установленные корреляционные взаимосвязи между цитокинов и показателями гемостаза указывает на иммунную регуляцию свертывания крови. Изменения в одном из функциональных звеньев этой системы влекут за собой сдвиги в других. Цитокины при этом являются информационными



молекулами, адаптирующими защитные механизмы для поддержания гомеостаза организма.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Социальные и организационные проблемы педиатрии. М.: Династия. 2003; 233-252. [Baranov A.A., Al'bitskiy V.Yu. Sotsial'nye i organizatsionnye problemy pediatrii. (Social and organizational problems of Pediatrics.) Moscow: Dinastiya. 2003; 233-252. (In Russ.)]
2. Бобомуратов Т.А. Изучение системы гемостаза и оценка эффективности лимфотропной антикоагулянтной терапии у детей раннего возраста при острых пневмониях. Лимфология. Андижан. 2000; 1-2: 9-13.
3. Витковский А.Ю. Роль цитокинов в регуляции системы гемостаза. Автореферат докторский диссертации. 1997, 25 с.
4. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А. и др. Варианты развития острого системного воспаления. Цитокины и воспаление. 2008; 7 (2): 9–17. [Gusev E.Y., Yurchenko L.N., Chereshev V.A. et al. The variants of acute systemic inflammation evolution. Tsitokiny i vospalenie. 2008; 7 (2): 9–17. (In Russ.)]
5. Зайцева О.В. Рекуррентные респираторные инфекции: можно ли предупредить? Педиатрия. 2015; 94 (2): 185-192. [Zaytseva O.V. Recurrent respiratory infections: is it possible to prevent them? Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. 2015; 94 (2): 185-192. (In Russ.)]
6. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант. 2008; 552 с. [Ketlinskiy S.A., Simbirtsev A.S. Tsitokiny. (Cytokines.) St. Petersburg: Foliant. 2008; 552 p. (In Russ.)]
7. Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н. Аутоиммунные механизмы регуляции системы гемостаза. Сибир. онкол. ж. 2005; 13 (1): 88-95. [Kuznik B.I., Tsybikov N.N. Autoimmune mechanisms of the hemostatic system regulation. Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal. 2005; 13 (1): 88-95. (In Russ.)]
8. Маматкулова Д.Х., Бобомуратов Т.А. Клинико-патогенетические значение изменений нарушений гемостаза и путей их коррекции при хронических пневмониях у детей. Медицинские науки. 2004; 2: 29-30.
9. Самсыгина Г.А. Проблема часто болеющих детей в педиатрии. Педиатрия. 2015; 94 (1): 167-169. [Samsygina G.A. The issues of frequently ill children in pediatrics. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. 2015; 94 (1): 167-169. (In Russ.)]
10. Учайкин В.Ф. Рецидивирующие респираторные инфекции у детей: применение иммуномодуляторов для лечения и профилактики. Педиатрия. 2009; 87 (1): 127-132. [Uchaykin V.F. Recurrent respiratory infections in children: the use of immunomodulators for the treatment and



- prevention. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2009; 87 (1): 127-132. (In Russ.)]
11. Arai K. Cytokines: coordinators of immune and inflammatory responses. *Ann. Rev. Biochem.* 2006; 59: 783.
 12. Bellanti J. Recurrent respiratory tract infection in pediatric patient. *Drugs*. 2006; 54 (suppl. 1): 1-4.
 13. Мовлонова Ш. С. Факторы, влияющие на развитие внутрибольничной пневмонии у детей по данным ретроспективных исследований : VIII съезд педиатров Узбекистана "Оказание медицинской помощи детям на этапе реформирования системы здравоохранения Республики Узбекистан" (г. Ташкент 15-16 октября 2019 г.) / Ш. С. Мовлонова, Ф. М. Шамсиев, М. М. Хайдарова // *Педиатрия*. - Ташкент, 2019. - №3. - С. 199-204. - Библиогр.: 8 назв.
 14. Донос А.А., Гараева С.Н. Профиль свободных аминокислот в сыворотке крови как показатель иммунного статуса часто болеющих детей и детей с острой пневмонией// *Евразийский Союз Ученых (ЕСУ)* .- медицинские науки.-12 (21), 2015.-С.60-63.
 - 15.14. Диагностика внебольничной пневмонии у детей и обоснование антибактериальной терапии : научное издание / Ф. М. Шамсиев [и др.] // *Журнал теоретической и клинической медицины*. - Ташкент, 2018. - №6. - С. 31-34.