

STUDYING THE ROLE OF CYTOKINES IN ACUTE PNEUMONIA COMPLICATED BY MYOCARDITIS IN CHILDREN

Israilova N. A.

Tashkent Medical Academy, Tashkent.

Annotation

Purpose. The study of cytokine profile in young children with complicated pneumonia carditis in the background.

Materials and methods. We quantified the content of the cytokines IL-1 β and IL-1RA in 32 patients with early-age children with severe pneumonia complicated by carditis. The concentration of cytokines (IL-1 β and IL-1RA) in peripheral blood was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using the test systems "Vector-Best" (Russian).

Results. Status cytokine profile in children with acute pneumonia complicated by carditis is characterized by oppression nonspecific protection and specific immunity, inflammatory dissonance that dictates the need for a comprehensive approach to the correction of the above pathological conditions.

Conclusion. Increased production of the receptor antagonist IL-1 RA leads to the restoration of the index ratio of IL-1RA / IL-1 β , to decrease the severity of inflammation, promotes the normalization of clinical and biochemical parameters.

Keywords. Cytokines, children, immune deficiency.

В раннем детском возрасте имеет место функциональный иммунодефицит или иммунодефицит созревания. Это состояние проявляется повышенной восприимчивостью детей к острым заболеваниям и инфекциям [1,2]. Чаше причиной возникновения иммунологической недостаточности является нарушение взаимосвязей между клетками иммунной системы, что нередко является результатом дисбаланса в цитокиновой системе [5,6]. В последние



годы растет интерес к изучению цитокинового статуса ребенка при пневмонии. Цитокины влияют на острофазный ответ организма в момент внедрения инфекционного агента, что характеризуется рядом реакций со стороны организма, затрагивающих метаболические процессы, терморегуляцию и вызывающих изменения эндокринной и нервной систем [4]. Предполагают, что цитокины могут участвовать в развитии повреждений в миокарде при миокардите. Повышенная продукция цитокинов является неспецифическим воспалительным ответом на острую ишемию миокарда и может приводить к повреждению эндотелия [7].

Установлено участие атерогенных липопротеидов в иммунологических реакциях. Предполагается, что при этом повышенная продукция цитокинов может приводить к прогрессированию коронарного атеросклероза, так как она является неспецифическим воспалительным ответом на ишемию миокарда и может вызывать повреждение эндотелия, активацию и адгезию клеточных элементов.

Поэтому остается актуальным изучение роли цитокинов в формировании местной воспалительной реакции и острофазовых ответов на уровне организма при инфекционном поражении.

Основной целью изучения иммунного статуса является идентификация причинных изменений, т.е. тех изменений, которые ведут к развитию иммунодефицитного состояния. Однако определенный интерес представляет также анализ следственных изменений, так как с его помощью можно оценить эффективность лечения и прогнозировать течение заболевания.

Цель. Исследование цитокинового профиля при пневмонии у детей раннего возраста, осложненной миокардитом.

Материалы и методы. Нами определено количественное содержание цитокинов IL-1 β и IL-1RA у 32 больных детей раннего возраста, с острой пневмонией, осложненной миокардитом. *Концентрация цитокинов* (IL-1 β и IL-1RA) в периферической крови определялась методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием тест-систем «Вектор-Бест» (Россия).



Результаты. Изучение профиля цитокина IL-1 β и его физиологического антагониста IL-1RA у обследованных нами детей раннего возраста с острой пневмонией, осложненной миокардитом показало, что у большинства пациентов при поступлении отмечалось 3-х кратное увеличение IL-1 β при сниженном показателе рецепторного антагониста. В среднем это составило $8,3 \pm 0,7$ и $76,1 \pm 4,3$ пк/мл при контрольных данных группы здоровых детей $2,55 \pm 0,68$ и $104,5 \pm 2,0$ пк/мл соответственно. У больных с острой пневмонией, без миокардита показатели IL-1 β и рецепторного антагониста составили соответственно $6,1 \pm 0,5$ и $89,4 \pm 5,3$ пк/мл.

Учитывая, что показатели содержания IL-1 β являются одним из проявлений реакции специфического иммунитета, столь выраженное повышение его у детей раннего возраста с острой пневмонией, осложненной миокардитом можно расценивать, с одной стороны, как благоприятный прогностический признак, свидетельствующий о стимуляции защитных функций организма. С другой стороны избыточное количество IL-1 β , их продолжительный интенсивный синтез является фактом прогрессирования воспалительного процесса.

IL-1RA является важным звеном иммунных реакций. Конкурентно связываясь с рецепторами IL-1 β на мембранах клеток, IL-1RA ингибирует воздействие IL-1 β на клетку. Учитывая, что IL-1 β является центральным фактором, инициирующим иммунный ответ и воспалительную реакцию, функциональная активность IL-1RA обуславливает противовоспалительный эффект.

Баланс между IL-1 β и IL-1RA играет важную роль в защите организма от инфекции и ограничении дальнейшего повреждения пораженных тканей. При этом повышенные концентрации IL-1RA коррелируют с благоприятным прогнозом. Недостаточная продукция IL-1RA значительно ухудшает тяжесть основного заболевания. В обзоре литературы мы указывали на значимость IL-1RA как эндогенного противовоспалительного агента при воспалительных заболеваниях легких. Выявленное у обследованных нами больных достоверное снижение содержания IL-1RA является неблагоприятным прогностическим признаком, характеризующее



усугубление патологического процесса. Низкие показатели цитокинов негативно сказываются на течении основного заболевания и требуют соответствующей коррекции. В контрольной группе у обследованных нами детей индекс соотношения IL-1RA/IL-1 β составил 43,98 \pm 2,9, а у детей с пневмонией, осложненной миокардитом, он равнялся 9,2 \pm 1,6, у детей с пневмонией, без миокардита – 14,7 \pm 2,5, что указывало на воспалительный диссонанс (табл. 1). В период разгара пневмонии отмечено повышение продукции интерлейкина-1 и снижение содержания IL-1RA адекватное тяжести болезни. При анализе полученных данных обращает на себя внимание, что больные пневмонией, осложненной миокардитом и больные пневмонией без миокардита демонстрировали низкое содержание IL-1RA в сыворотке крови по сравнению со здоровыми детьми. Однако минимальные значения показателя отмечены у детей с пневмонией, осложненной миокардитом. Указанные показатели более специфические маркеры тяжести, чем клиническая симптоматика.

Таблица 1 Показатели цитокинов IL-1 β , IL-1RA и индекс соотношения IL-1RA/IL-1 β у обследованных детей (пк/мл)

Показатели цитокинов	Больные пневмонией, осложненной миокардитом (n=32)	Больные пневмонией, без миокардита (n=15)	Контр. Группа (данные института иммунологии АН РУз.) (n=15)
IL-1 β	8,3 \pm 0,7**	6,1 \pm 0,5	2,55 \pm 0,68
IL-1RA	76,1 \pm 4,3*	89,4 \pm 5,3	104,5 \pm 2,0
IL-1RA/ IL-1 β	9,2 \pm 1,6**	14,7 \pm 2,5	43,98 \pm 2,9

Примечание: * - достоверность данных по сравнению с контролем (*- P<0,05; *** - P<0,001)

Изучая концентрацию антагониста рецептора IL-1 β в зависимости от частоты переносимых в год ОРВИ, было выявлено, что, дети переносившие, в среднем ОРВИ 5-6 раз в год, синтезировали меньше IL-1RA по сравнению с детьми, частота респираторных инфекций которых не превышала четырех эпизодов в год. У детей с редкими вспышками вирусной инфекции концентрация IL-1RA



находилась в пределах от 58,4 до 135,5 пк/мл со средним значением $95,1 \pm 0,8$ пк/мл. У детей, переносивших в год 5 эпизодов ОРВИ и более, уровень IL-1RA зафиксирован с средним значением $84,0 \pm 1,0$ пк/мл. Анализируя полученные данные можно полагать, что дети с более высоким уровнем IL-1RA обладает лучшей резистентностью к инфекциям.

Таким образом, проведенный анализ цитокинового профиля у детей с пневмонией, осложненной миокардитом выявил наличие угнетения неспецифической защиты и специфического иммунитета, воспалительного диссонанса, что является неблагоприятным прогностическим признаком, характеризующим усугубление патологического процесса и свидетельствует о наличии тесной взаимосвязи между пневмонией, миокардитом и глубиной нарушения иммунного статуса. Это диктует необходимость комплексного подхода к коррекции вышеизложенных патологических состояний.

Особый интерес представляло изучение возможного влияния иммуно-метаболического комплекса на синтез медиаторов воспаления, в частности, IL-1 β , обладающего множеством системных эффектов, и его специфического антагониста IL-1RA. В этих целях все дети, включенные в протокол исследования, в зависимости от применяемого лечения были разделены на две группы: получившие традиционную и комплексную терапию, которому включен иммуномодулирующий препарат Циклоферон и метаболический препарат Элькар. Эффекты сравнивались по формуле изменений иммунных показателей и соотношения регуляции (табл. 2).

Таблица 2 Показатели цитокинов IL-1 β , IL-1RA и индекс соотношения IL-1RA/IL-1 β у обследованных детей до и после лечения

Группы	Показатели					
	IL-1 β		IL-1RA		IL-1RA/IL-1 β	
	До лечения	После лечения (через 1 мес.)	До лечения	После лечения (через 1 мес.)	До лечения	После лечения (через 1 мес.)
Контроль	2,55 \pm 0,68		104,5 \pm 2,0		43,98 \pm 2,9	
Основная группа (n=24)	7,9 \pm 0,81	4,1 \pm 0,53** *	88,8 \pm 10,2	112,1 \pm 8,4*	14,2 \pm 3,5	32,5 \pm 8,9



P<к контролю	0,001	-	0,05	-	0,001	-
Группа сравнения (n=15)	8,2±0,95	5,8±0,62 *,^	92,9±8,9	97,4±9,6	13,7±4,2	21,9±3,4
P <к контролю	0,001	0,01	-	-	0,001	0,01

Примечание * - достоверность данных до лечения и после лечения (* - : P<0,05; ** - P<0,01; *** - P<0,001); ^ - достоверность данных между комплексной и традиционной терапией

Нами установлено, что традиционная терапия способствовала снижению концентрации IL-1 β в периферической крови пациентов до показателя 5,8±0,62 пк/мл в среднем на группу с достоверностью P<0,05 по отношению к аналогичному показателю при поступлении и с достоверностью P<0,01 по отношению к группе здоровых детей.

Более выраженные изменения были достигнуты в группе детей, получивших комплексное лечение, в состав которого вошел Циклоферон и Элькар. Так, концентрация цитокина IL-1 β снизилась почти в 2 раза и составила в среднем на группу 4,1±0,53 пк/мл. Отмечена высокая достоверность по отношению к аналогичному показателю детей при поступлении, а также по отношению к эффекту традиционного лечения (P<0,001 и P<0,05 соответственно).

Анализ данных концентрации IL-1RA и индекса соотношения IL-1RA/IL-1 β показал, что проведенное комплексное лечение способствовало усиленной продукции рецепторного антагониста IL-1, что выразилось в увеличении показателя с 88,8±10,2 пк/мл при поступлении до 112,1±8,4 пк/мл по его окончании (P<0,05). Необходимо подчеркнуть, что показатель IL-1RA превышал значения группы здоровых детей, компенсируя высокое значение провоспалительного цитокина IL-1 β в сыворотке крови (P<0,05). При этом индекс соотношения IL-1RA/IL-1 β имел тенденцию к восстановлению и был равен 32,5±8,9.

Традиционная терапия достоверно не изменила концентрацию рецепторного антагониста, и если при поступлении детей он регистрировался на значении



92,9±8,9 пк/мл, то по окончании лечения ИЛ-1RA в среднем на группу составил 97,4±9,6 пк/мл. В связи с этим индекс соотношения ИЛ-1RA/ИЛ-1β сохранялся на величинах 13,7±4,2 до лечения и 21,9±3,4 после лечения, при показателях здоровых детей 43,98, что достоверно выше ($P<0,001$ и $P<0,01$ соответственно).

Интерпретация низких показателей цитокинов в периферической крови при заболеваниях органов дыхания нередко представляет значительные трудности. С одной стороны, это показатель активности заболевания, эффективности от проводимой терапии, с другой проявление угнетения неспецифической защиты и специфического иммунитета, негативно сказывающееся на течении основного заболевания и требующего соответствующей коррекции.

Выводы. Состояние цитокинового профиля у детей с острой пневмонией, осложненной миокардитом характеризуется наличием угнетения неспецифической защиты и специфического иммунитета, воспалительного диссонанса, что диктует необходимость комплексного подхода к коррекции вышеизложенных патологических состояний.

При иммунно-метаболической комплексной лечении детей с острой пневмонией, осложненной миокардитом усиливается продукция рецепторного антагониста ИЛ-1 RA, что приводит к восстановлению индекса соотношения ИЛ-1RA/ИЛ-1β и к снижению выраженности воспалительных процессов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алибекова М. Б., Алимова Х. П., Джубатова Р. С и др. Особенности клиники и лечения пневмонии, осложненной острой сердечной недостаточностью у детей // Сборник тезисов VII съезд педиатров «Приоритетные направления и модернизация охраны здоровья детей в Узбекистане. - Т., 2014. -С. 12-13.
2. Арипова Т. У. Нормативные показатели основных параметров иммунной системы у детей в возрастном аспекте: Методические рекомендации. – Т., 2004. - 16 с.
3. Болотова Н. В., Петрова М. Г., Копытина Е. В. и соавт. Состояние сердечно-сосудистой системы и клеточного энергообмена у детей и подростков с



конституциональной задержкой роста // Педиатрия. - 2010. – Том 89. -№5. - С. 46-50.

4. Бабаджанова З. О., Баходиров А. Н., Умарова А. А., Арипова Т. У. Клинико-иммунологическая характеристика неревматических кардитов у детей // Журнал клинич. и теоретич. медицины. – Т., 2015. - №4. – С. 79-82.
5. Вельтишев Ю. Е. Иммунная недостаточность у детей // Росс. Вестн. перинат. и педиатрии. - 2004. - № 4. - С. 32-37.
6. Железникова Г. Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций // Цитокины и воспаление. – 2012. - №8. – С. 10-17.
7. Kusser M. O., Kopf V., Penninger I. V., Erricsson U. Cytokines that regulate autoimmune myocarditis // Swiss Med. Wkly. – 2012. – Vol. 132. – P. 408-413.

