

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені І.Я.ГОРБАЧЕВСЬКОГО

САМІР ТАУФІК МУСТАФА ДАНДАН

УДК 616.24-002-053.2

КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА
ГОСТРОЇ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

14.01.10 – педіатрія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Тернопіль – 2005

Дисертацією є рукопис

Роботу виконано в Сумському державному університеті Міністерства освіти і науки України

Науковий керівник - доктор медичних наук, професор **Сміян Олександр Іванович**, Сумський державний університет Міністерства освіти і науки України, завідувач кафедри педіатрії №1

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Слободян Лідія Михайлівна**,

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України, професор кафедри педіатрії факультету післядипломної освіти

доктор медичних наук, професор **Лапшин Володимир Федорович**,

Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України, керівник відділення реабілітації дітей і вагітних жінок

Провідна установа: Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця МОЗ України, м. Київ, кафедра педіатрії № 4

Захист дисертації відбудеться 29 червня 2005 р. о 14 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 58.601.02 у Тернопільському державному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (46000, м. Тернопіль, майдан Волі, 1).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Тернопільського державного медичного університету імені І.Я.Горбачевського МОЗ України (46000, м. Тернопіль, вул. Руська, 12).

Автореферат розісланий 27 травня 2005 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

кандидат медичних наук, доцент

Г.А. Павлишин

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Хвороби органів дихання перебувають у центрі уваги лікарів не тільки в нашій країні, але й в усьому світі (Каганов С.Ю., Розинова Н.Н., 2000; Каганов С.Ю., 2003; Каганов С.Ю., Розинова Н.Н., Лев Н.С., 2004; Фещенко Ю.И., Мельник В.М., 2004; Lodha R., Kabra S. K., 2000; Pires M.C., Martines O., Ferrari A.M. et al., 2001). У структурі захворюваності населення України ця патологія посідає перше місце, серед причин смертності - четверте (Фещенко Ю.И., Мельник В.М., 2004).

Однією з частих форм ураження органів дихання є пневмонія. В останні роки спостерігається ріст кількості людей, які хворіють пневмонією, особливо серед дітей, що проживають у великих містах. У першу чергу це пов'язано з тим, що організм дитини більш чутливий до зростаючого навантаження різними ксенобіотиками, алергенами, мікрофлорою й іншими агресивними факторами несприятливого екологічного середовища мегаполіса (Сміян І.С., 1999; Мінков І.П., 2000; Майданник В.Г., 2002; Прохоров Є.В., 2002; Таточенко В.К., 2002; Волосовець О.П., Кривопустов С.П., 2003).

Відповідно до експертної оцінки вважається, що показник захворюваності гострою пневмонією коливається від 4 до 20 випадків на 1000 дітей у віці від 1 місяця до 15 років (Майданник В.Г., 2002). На жаль, і зараз пневмонія залишається однією з головних причин дитячої, насамперед, малякової смертності.

Незважаючи на значні досягнення в розробці нових антибактеріальних, протівірусних, протигрибкових препаратів, проблема успішного лікування пневмонії остаточно не вирішена й до тепер є однією з актуальних у практичній педіатрії. Триваючий ріст захворюваності й летальності свідчить про недостатнє використання тільки антибактеріальної терапії при цій патології.

У ранньому дитячому віці має місце функціональний імунодефіцит або імунодефіцит дозрівання (Чернишова Л.І., 2001). Цей стан проявляється підвищеною сприйнятливістю дітей до гострих захворювань та інфекцій (Ярилин А.А., 1999). Частіше причиною виникнення імунологічної недостатності є порушення взаємозв'язків між клітинами імунної системи, що нерідко є результатом дисбалансу в цитокиновій системі (Понякина И.Д., 2003).

Робіт, присвячених дослідженню цитокинового профілю при пневмонії у дітей раннього віку, в доступній літературі нами не знайдено. Тому залишається актуальним вивчення ролі цитокінів у формуванні місцевої запальної реакції і гострофазової відповіді на рівні організму при інфекційному ураженні (Галактионов В. Г., 2004; Крилова Е. А., 2001). На сучасному етапі є перспективним пошук методів лікування багатьох захворювань за допомогою "біологічних" агентів, які селективно блокують синтез і ефекти найбільш важливих медіаторів запалення (Майданник В.Г., 2002).

Все вищевикладене диктує необхідність пошуку сучасних методів лікування пневмонії, що неможливо без уточнення патогенетичних ланок захворювання і розробки оптимальних критеріїв

тяжкості. З'ясування особливостей клітинних і молекулярних механізмів запалення, опосередкованих цитокінами (інтерлейкіном-1 та інтерлейкіном-10) і кортизолом, буде сприяти більш глибокому розумінню патологічного процесу при пневмонії та підвищенню ефективності лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Обраний напрямок дослідження пов'язаний із науково-дослідною роботою медичного факультету Сумського державного університету: "Вивчення стану здоров'я дитячого та дорослого населення Сумської області в умовах впливу несприятливих соціальних, економічних та екологічних чинників" (№ державної реєстрації 0101 U 002098).

Тема дисертації затверджена проблемною комісією МОЗ і АМН України "Охорона здоров'я дітей шкільного віку і підлітків", протокол № 2 від 4.02.2004 р.

Мета дослідження. Підвищити ефективність лікувальних заходів у дітей раннього віку з гострою пневмонією на основі вивчення факторів ризику захворювання, визначення порушень імунної системи, кортизолу та застосування препарату комплексної дії – фенспіриду.

Завдання дослідження.

1. Встановити клініко-патологоанатомічні особливості несприятливого перебігу гострої пневмонії у дітей раннього віку.

2. Дослідити стан основних показників імунного статусу дітей, хворих на гостру пневмонію, в динаміці захворювання.

3. Вивчити рівень і динаміку інтерлейкіну-1 та інтерлейкіну-10 у сироватці крові хворих на гостру пневмонію.

4. Дослідити рівень кортизолу в динаміці захворювання.

5. Встановити взаємозв'язок між показниками імунного статусу і рівнем кортизолу. На підставі отриманих результатів доповнити провідні ланки патогенезу гострої пневмонії у дітей раннього віку.

6. Обґрунтувати доцільність використання фенспіриду в комплексному лікуванні гострих пневмоній у дітей раннього віку і вивчити її ефективність.

Об'єкт дослідження. Гостра пневмонія у дітей раннього віку.

Предмет дослідження. Імунний статус та рівень кортизолу.

Методи дослідження. з метою визначення клінічного перебігу хвороби проведені загальноклінічні, лабораторно-біохімічні, імунофлюоресцентні, бактеріологічні дослідження; з метою визначення імунологічної реактивності застосовувались імунологічні (визначення рівня Т- і В-лімфоцитів, концентрації в сироватці крові імуноглобулінів А, М, G, рівня ЦІК, показників фагоцитозу), імуноферментні (визначення рівнів прозапального інтерлейкіну-1, протизапального інтерлейкіну-10 і кортизолу) та математично-статистичні методи.

Наукова новизна отриманих результатів. У роботі доведена дисфункція клітинної та гуморальної ланок імунітету, цитокинового статусу і наднирників у дітей раннього віку, хворих на пневмонію. В період розпалу пневмонії встановлено зниження рівня Т-лімфоцитів, підвищення В-лімфоцитів та пригнічення фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів. У гуморальній ланці імунітету діагностовано збільшення концентрації IgM і вмісту ЦІК у всіх хворих та збільшення IgA у дітей грудного віку. Прояви дисімуноглобулінемії залежали від тяжкості токсикозу.

Вперше встановлена залежність вмісту прозапального інтерлейкіну-1 та протизапального інтерлейкіну-10 у сироватці крові від періоду захворювання і тяжкості процесу. В період розпалу пневмонії виявлялося підвищення продукції інтерлейкіну-1, в період реконвалесценції - інтерлейкіну-10, адекватне тяжкості хвороби.

Реакція наднирникової системи на гостре запалення легенів у дітей раннього віку характеризується підвищенням продукції кортизолу, а у хворих з тяжким перебігом пневмонії активність наднирників була знижена, що свідчить про виснаження адаптивних процесів.

Визначені клінічні особливості та фактори ризику несприятливого перебігу пневмонії у дітей раннього віку, сформульовані критерії тяжкості залежно від рівнів інтерлейкіну-1, інтерлейкіну-10 і кортизолу. Зазначені показники є більш специфічними маркерами тяжкості, ніж клінічна симптоматика, що дозволило обґрунтувати призначення кортикостероїдів.

Патогенетично обґрунтовано призначення фенспіриду при пневмонії у дітей раннього віку та розроблені покази до його використання.

Практичне значення отриманих результатів. Визначені фактори ризику несприятливого перебігу пневмонії допоможуть дільничним педіатрам проводити більш ефективну реабілітацію та інтенсивне спостереження даного контингенту дітей.

Запропоновані критерії тяжкості хворих на пневмонію з урахуванням показників інтерлейкінів та кортизолу є основою для інтенсифікації комплексного лікування захворювання з включенням преднізолону.

Для практики охорони здоров'я запропонована удосконалена схема лікування гострої пневмонії у дітей раннього віку з застосуванням фенспіриду.

Результати дисертаційного дослідження впроваджені в практику роботи відділень Сумських обласної і міської дитячих клінічних лікарень, пульмонологічних відділень дитячих лікарень м. Тернополя, м. Запоріжжя, м. Полтави. Матеріали дисертації використовуються в навчальному процесі кафедри педіатрії №1 медичного факультету Сумського державного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною роботою автора. Ним проаналізовано наукову і патентну літературу по проблемі, що вивчається, визначено мету та завдання дослідження, сформовано контингенти груп дітей, які підлягали обстеженню, вибрано

методики. Дисертант особисто забезпечив організацію і проведення дослідження: проводив клінічне, імунологічне та біохімічне обстеження й лікування хворих гострою пневмонією. Автор провів аналіз, інтерпретацію, систематизацію і статистичну обробку отриманих результатів, написав усі розділи дисертації, сформулював основні положення і висновки, які виносяться на захист, оформив дисертаційний матеріал. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, а також у тій частині актів впровадження, що стосується науково-практичної новизни, викладено фактичний матеріал дисертації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи оприлюднено на конгресі педіатрів України “Актуальні проблеми і напрямки розвитку педіатрії на сучасному етапі” (Київ, 2003), II Республіканській науково-практичній конференції студентів і молодих учених „Сучасні проблеми клінічної і теоретичної медицини” (Суми, 2003), III Всеукраїнській науково-практичній конференції викладачів, студентів і молодих учених “Сучасні проблеми клінічної і теоретичної медицини” (Суми, 2004), Всеукраїнській науково-практичній конференції „Актуальні питання медичної реабілітації дітей та підлітків” (Одеса, 2005).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових праць, із них 3 статті – у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, 5 – у матеріалах і тезах наукових конференцій.

Структура й обсяг дисертації. Дисертація викладена на 192 сторінках друкованого тексту, складається із вступу, 8 розділів, висновків, рекомендацій щодо наукового і практичного використання отриманих результатів, списку використаних джерел (всього 339 найменувань) та додатків. Робота ілюстрована 36 таблицями, 13 рисунками. Бібліографічний опис літературних джерел, ілюстрації та додатки викладені на 38 сторінках.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Для вирішення поставлених задач впродовж 2002 - 2004 років на базі міської дитячої клінічної лікарні м. Сум було проведено обстеження 183 дітей у віці від 29 днів до 3-х років: 136 дітей, хворих на поза госпітальну пневмонію, і 47 здорових дітей. Крім того проведено патоморфологічне дослідження та аналіз медичної документації 37 хворих, померлих від пневмонії.

Для визначення факторів ризику несприятливого перебігу пневмонії (летальне закінчення хвороби) в ході нашого дослідження співставлялися результати обстеження і аналізу медичної документації двох груп дітей: 136 дітей раннього віку, які видужали після пневмонії (сприятливий перебіг) і 37 дітей, які померли від пневмонії (несприятливий, фатальний перебіг).

З метою вивчення ефективності препарату фенспіриду хворі методом рандомізації були розподілені на дві групи: групу порівняння склали 46 дітей з пневмонією, які отримували базисну

терапію, в основну групу включено 32 хворих, які крім базисної терапії отримували фенспірид. Призначення відхаркувальних засобів, протикашльових препаратів, бронхолітиків (еуфіліну), десенсibiliзуючих та глюкокортикоїдів у дітей основної групи виключалося.

Фенспірид хворим призначався в перші три дні від моменту госпіталізації з розрахунку 4 мг/кг маси тіла на добу. Тривалість терапії визначалася станом і самопочуттям хворої дитини. При цьому у відповідності до протоколу дослідження стан хворого оцінювався щоденно лікарем, а самопочуття - щоденно батьками.

Верифікація діагнозу пневмонії проводилася згідно клінічної класифікації захворювань органів дихання, яка була прийнята на II з'їзді фтизіатрів і пульмонологів України 20 - 23 жовтня 1998 року з урахуванням поправок, внесених Пленумом Асоціації педіатрів України (1998).

В усіх обстежених дітей проведено вивчення анамнестичних даних, результатів клінічного аналізу крові, рентгенологічного обстеження органів грудної клітки, вірусологічне та бактеріологічне дослідження слизу з носа та зіву. Методи оцінки імунного статусу включали визначення в сироватці крові рівнів Т- і В-лімфоцитів стандартним методом спонтанного розеткоутворення (А.А.Ваничкин, Н.Н.Бушуева, Т.В.Дегтеренко и др., 1990), концентрації імуноглобулінів А, М, G методом радіальної імунодифузії в агарі за G. Mancini et al. (1965), рівня ЦІК методом преципітації (Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е., 1996), фагоцитарної активності нейтрофілів (ПФ и ФЧ) по здатності нейтрофілів поглинати латекс-частинки (А.А.Ваничкин, Н.Н.Бушуева, Т.В.Дегтеренко и др., 1990). Дослідження проводили в імунологічній лабораторії обласної дитячої клінічної лікарні м. Сум. Вивчення вмісту інтерлейкіну-1, інтерлейкіну-10 і кортизолу в сироватці крові проводилося методом твердофазового імуноферментного аналізу за допомогою набору реактивів для визначення інтерлейкіну-1 - „Протеиновый контур” (Санкт-Петербург, Россия), інтерлейкіну-10 – Bender MedSystems GmbH (Vienna, Austria), кортизолу - "CORTISOL EIA DSL-10-2000 ACTIVE " (Texas, USA) в клініко-діагностичній лабораторії обласної клінічної лікарні м. Сум. Визначення перерахованих показників проводилося двічі: в гострий період (1-3 доба від початку захворювання) і в періоді реконвалесценції (перед випискою хворого з відділення).

Математично-статистичну обробку результатів дослідження проводили на персональному комп'ютері з використанням стандартних програм для обчислення результатів "Microsoft Excel". Параметричну оцінку проводили за критерієм Стьюдента (t). Різниці при порівнянні величин вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення.

Фатальний перебіг пневмонії однаково часто зустрічався як у хлопчиків ($59,46 \pm 8,18$ %), так і в дівчаток ($40,54 \pm 8,18$ %, $p > 0,05$). У хворих до року несприятливий перебіг пневмонії діагностувався в 3 рази частіше, ніж у дітей віком від 1-го до 2-х років ($78,37 \pm 6,86$ %, $21,63 \pm 6,86$

%, $p < 0,001$) і в 29 разів частіше, ніж у пацієнтів у віці від 2-х до 3-х років ($78,37 \pm 6,86$ %, $2,63 \pm 2,63$ %, $p < 0,001$). Діти у віці від 29 днів до 6 місяців помирали майже в 2 рази частіше, ніж у віці з 7 місяців до 12 місяців ($51,35 \pm 8,33$ %, $27,03 \pm 7,40$ %, $p < 0,05$).

Пневмонія у $21,62 \pm 6,86$ % випадків була основним захворюванням і єдиною причиною смерті. В складі комбінованого основного захворювання вона виявлялася у $37,84 \pm 8,08$ % і як ускладнення інших захворювань - у $32,43 \pm 7,80$ %. У $8,08 \pm 4,55$ % дітей пневмонія була зареєстрована як супутнє захворювання.

Серед патологій, на тлі якої виникла пневмонія, найчастіше виявлялися вроджені вади серцево-судинної системи ($32,43 \pm 7,80$ %) та нервової системи ($13,51 \pm 5,70$ %). Набуті інфекційні захворювання нервової системи діагностувалися у $24,32 \pm 7,15$ % хворих, генералізовані інфекційні захворювання, сепсис - у $10,81 \pm 5,18$ % дітей.

У осіб з фатальним закінченням пневмонії у порівнянні зі сприятливим перебігом частіше виявлялися дефіцитна анемія ($64,86 \pm 8,80$ %, $28,67 \pm 3,89$ %, $p < 0,001$), рахіт ($18,92 \pm 6,53$ %, $4,41 \pm 1,77$ %, $p < 0,05$), гіпоксично - ішемічне ураження ЦНС ($37,84 \pm 8,08$ %, $13,23 \pm 2,92$ %, $p < 0,01$). Гіпотрофія виявлялася у половини ($51,35 \pm 8,33$ %) померлих дітей, причому у $43,24 \pm 8,26$ % хворих вона була II-III ступеня. Серед пацієнтів зі сприятливим перебігом захворювання гіпотрофію не діагностовано. Поєднання 2-3-х фонових захворювань відмічалось значно частіше у дітей з фатальним закінченням пневмонії ($86,49 \pm 5,70$ % і $3,68 \pm 1,62$ %, $p < 0,001$).

Під час вагітності у матерів дітей з несприятливим перебігом захворювання найчастіше діагностувалися анемія ($75,67 \pm 7,15$ %, $28,68 \pm 3,89$ %, $p < 0,001$) і гострий або хронічний запальний процес уrogenітальних органів, а саме кольпіт, хронічний аднексит, пієлонефрит ($27,03 \pm 7,40$ %, $1,47 \pm 1,04$ %, $p < 0,001$). Серед хворих цієї групи в 2 рази частіше зустрічалися пацієнти з масою тіла при народженні менше 3000 г ($31,62 \pm 4,00$ %, $72,97 \pm 7,40$ %, $p < 0,001$).

Діти, що занедужали пневмонією, частіше перебували на штучному вигодовуванні, ніж на природному або змішаному. У групі дітей з фатальним закінченням пневмонії всі хворі, що перебували на штучному вигодовуванні ($64,86 \pm 7,96$ %), почали одержувати його з перших днів після народження, тоді як серед дітей зі сприятливим перебігом захворювання їх спостерігалось тільки $11,03 \pm 2,70$ % ($p < 0,001$).

У осіб, що звернулися до лікаря через 2 дні після початку захворювання, прогноз різко погіршувався: питома вага летальних випадків склала $83,87 \pm 6,14$ %, добובה летальність - $40,54 \pm 8,18$ %. Майже половина померлих ($45,94 \pm 8,31$ %) госпіталізувалися в дуже тяжкому стані і помирали в перші дві доби після госпіталізації. Середній ліжко-день у відділеннях стаціонару склав $6,1 \pm 1,3$ дні.

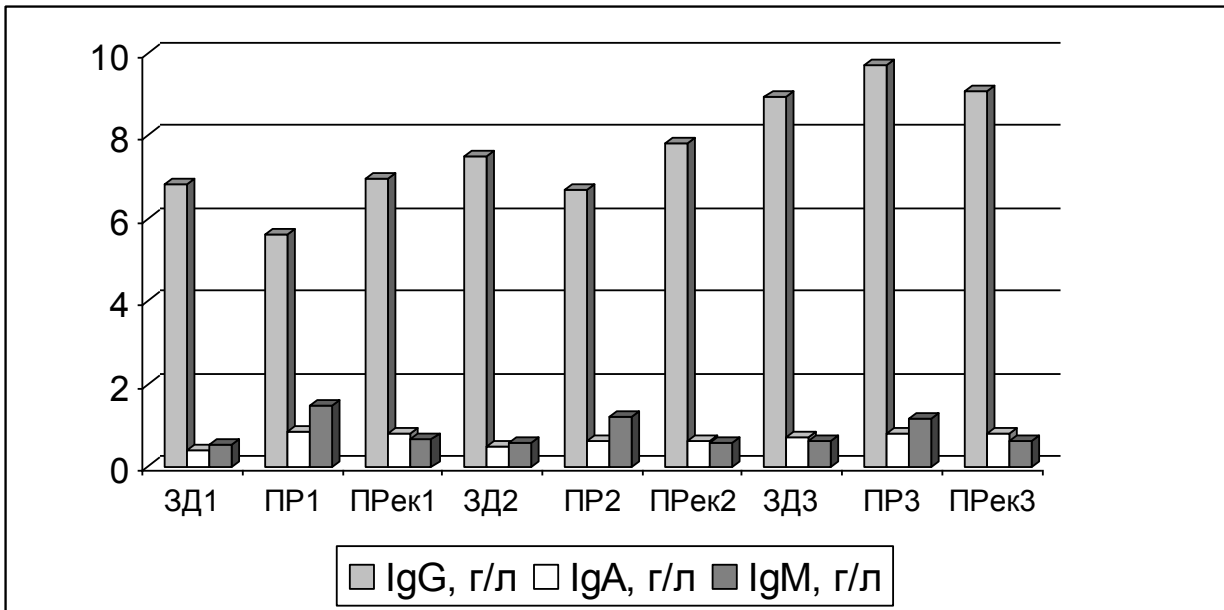
На автопсії переважно діагностувалася двобічна пневмонія ($83,87 \pm 6,14$ %). По об'єму ураження легенів пневмонія у $43,24 \pm 8,26$ % дітей була полісегментарною, зливною і у

56,76±8,26 % дітей - вогнищевою. У 8,11±4,55 % хворих діагностовано інтерстиціальну пневмонію. По характеру запалення переважала фібринозно-гнійна (51,35±8,33 %) пневмонія, причому в 31,58±11,00 % з них вона була абсцедуючою. Рідше діагностувався геморагічний характер (18,92±6,53 %, $p<0,01$) і серозно-десквамативний (21,62±6,86 %, $p<0,01$). В легенях у всіх померлих дітей на автопсії мала місце однотипна картина запалення: легені малоповітряні, щільної консистенції, повнокровні.

Найчастіше у дітей, що вмерли від пневмонії, виявлялася акцидентальна трансформація тимуса III - IV ступеня (56,78±8,26 %), рідше I ступеня (10,81±5,18 %, $p<0,001$) і II ступеня (32,43±7,80 %, $p<0,05$). Крім ураження тимуса, у померлих хворих були виявлені значні зміни в усіх лімфоїдних органах: гіперплазія лімфоїдних фолікул кишечника (32,43±7,80 %), трахеобронхіальних залоз (16,22±6,14 %), гіпоплазія (43,24±8,26 %) або гіперплазія (13,51±5,70 %) фолікулярного апарату селезінки.

Облік наведених даних дозволить клініцистам коректувати ці відхилення і, можливо, попереджати розвиток пневмонії в дітей раннього віку та сприяти зниженню летальності.

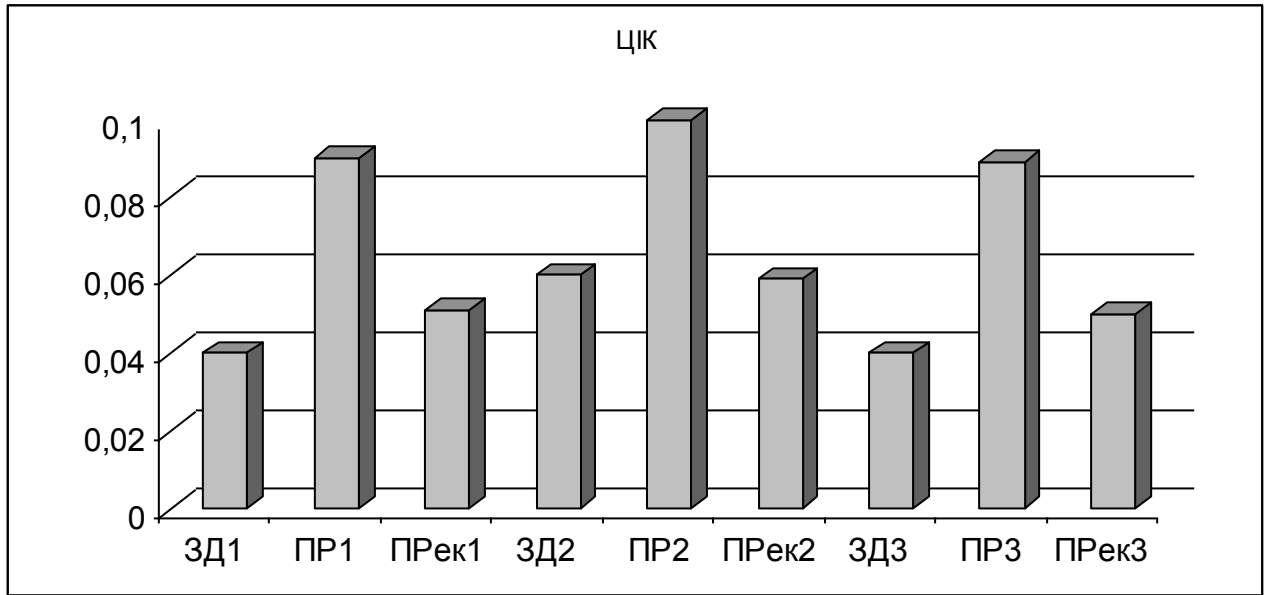
При дослідженні імунологічного статусу у дітей всіх вікових груп, хворих на гостру пневмонію, в період розпалу захворювання виявлялося різке зниження як відносної, так і абсолютної кількості сумарних лімфоцитів і Т-лімфоцитів та підвищення В-лімфоцитів. При цьому у дітей у віці до 1 року відносна кількість В-лімфоцитів була вірогідно нижчою ($22,10\pm 0,69 \times 10^9/\text{л}$), ніж у дітей у віці від 2-х до 3 років ($23,89\pm 0,48 \times 10^9/\text{л}$, $p<0,05$). Середні величини рівня IgM у хворих дітей всіх вікових груп були підвищені, тоді як концентрація IgA підвищувалася тільки у дітей грудного віку ($p<0,05$) і не змінювалася у дітей старших вікових груп ($p>0,05$). Показники IgG вірогідно ($p>0,05$) не відрізнялися від аналогічних рівнів здорових дітей (рис.1). Концентрація ЦІК майже в 2 рази перевищувала аналогічний показник у здорових дітей (рис.2). Показники фагоцитарної активності нейтрофілів периферичної крові (ПФ, ФЧ) знижувалися (рис.3).



ЗД - здорові діти, ПР - період розпалу, ПРек - період реконвалесценції. 1- діти у віці до 1 року, 2 - діти у віці від 1 до 2 років, 3 - діти у віці від 2 до 3 років.

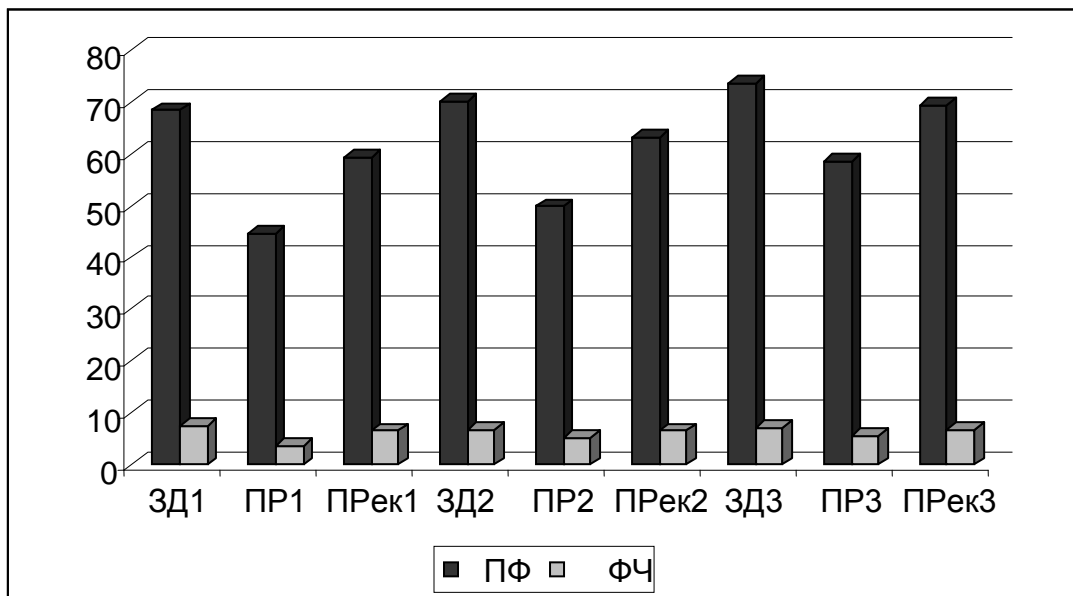
Рис. 1. Динаміка вмісту імуноглобулінів у дітей раннього віку, хворих на гостру пневмонію

У дітей, незалежно від віку, з тяжким ступенем захворювання в порівнянні з хворими з середнім ступенем тяжкості пневмонії, відносна ($50,08 \pm 1,79 \%$, $55,59 \pm 2,10 \%$, $p < 0,05$) і абсолютна ($1,96 \pm 0,13 \times 10^9/\text{л}$, $2,35 \pm 0,14 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$) кількість Т-лімфоцитів були різко знижені. Ознаки дисімуноглобулінемії (зниження рівнів IgG і IgA при збільшенні концентрації IgM) виявлялися в $72,73 \pm 7,87 \%$ хворих. Концентрація ЦІК у дітей з тяжким перебігом пневмонії в 3,5 разів перевищувала аналогічний показник у здорових дітей ($0,165 \pm 0,009$ од. опт. щіл. і $0,047 \pm 0,007$ од. опт. щіл., $p < 0,001$) і майже в 2,4 рази аналогічний показник у дітей із середнім ступенем тяжкості пневмонії ($0,165 \pm 0,009$ од. опт. щіл і $0,068 \pm 0,0065$ од. опт. щіл., $p < 0,001$).



ЗД - здорові діти, ПР - період розпалу, ПРек - період реконвалесценції. 1- діти у віці до 1 року, 2 - діти у віці від 1 до 2 років, 3 - діти у віці від 2 до 3 років.

Рис. 2. Динаміка вмісту ЦІК (од. опт. щл.) у дітей раннього віку, хворих на гостру пневмонію



ПФ - процент фагоцитозу, ФЧ - фагоцитарне число.

ЗД - здорові діти, ПР - період розпалу, ПРек - період реконвалесценції. 1- діти у віці до 1 року, 2 - діти у віці від 1 до 2 років, 3 - діти у віці від 2 до 3 років.

Рис. 3. Динаміка показників фагоцитарної активності нейтрофілів у дітей раннього віку, хворих на гостру пневмонію

У періоді реконвалесценції у хворих на пневмонію відбувалося збільшення відносної кількості сумарних лімфоцитів і Т-лімфоцитів ($p < 0,05$), тоді як абсолютні величини цих показників тільки у віковій групі дітей від 2-х до 3-х років досягали норми. Наприкінці 2-го тижня хвороби в усіх дітей виявлялося зниження рівнів відносного й абсолютного числа В-лімфоцитів, ЦК (рис. 2). Концентрація IgM у дітей раннього віку знижувалася, тоді як рівень IgA в дітей у віці до 1 року залишався підвищеним ($p < 0,05$). Достовірних змін концентрації IgG в динаміці захворювання не встановлено (рис. 1). Показники фагоцитарної активності нейтрофілів (ПФ,ФЧ) тільки у дітей у віці старше одного року по мірі видужання поверталися до норми (рис. 3).

Отже, система імунологічного захисту в дітей перших трьох років життя після перенесеної пневмонії перебуває в стані нестійкої рівноваги навіть у клінічно здорової дитини. Це дозволяє говорити тільки про клінічне благополуччя, а не про повне видужання. Не можна виключити, що зміни в імунній системі при гострій пневмонії в дітей є результатом порушення взаємовідносин між клітинами імунної системи, які нерідко є результатом дисбалансу в цитокиновій системі.

У дітей, хворих на пневмонію, при госпіталізації виявлений високий рівень ІЛ-1. При цьому у хворих з тяжким перебігом пневмонії концентрація ІЛ-1 була вищою, ніж у дітей з середнім ступенем тяжкості захворювання. Рівень ІЛ-10 у сироватці крові хворих на гостру пневмонію в період розпалу захворювання не підвищувався ($p > 0,05$). У дітей із середнім ступенем тяжкості захворювання він був вірогідно вищим, ніж у здорових дітей ($p < 0,05$), але статистично не відрізнявся від аналогічного показника у дітей з тяжким перебігом хвороби (табл. 1).

Таблиця 1

Показники концентрації ІЛ-1 і ІЛ-10 у дітей раннього віку, хворих на гостру пневмонію ($M \pm m$)

Показник	Здорові діти (n=16)	Основна група		
		Всього (n=35)	Середній ступінь тяжкості (n=23)	Тяжкий ступінь (n=12)
ІЛ-1, пг/мл	36,7±2,4	136,4±10,1***	118,3±8,7***	148,7±11,3***
ІЛ-10, пг/мл	1,60±0,15	2,69±0,49	3,36±0,67*	2,10±0,89

Примітка. Вірогідність розходження стосовно показників дітей контрольної групи: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

У дітей перших 6 місяців життя при тяжкому перебігу захворювання показники ІЛ-10 були нижчими, ніж у дітей старше 6 місяців ($1,90 \pm 0,81$ пг/мл, $3,11 \pm 0,62$ пг/мл, $p < 0,05$), що свідчить про недостатню активність протизапального ІЛ-10 і дисбаланс в системі цитокінів.

Зникнення фізикальних змін у легенях при гострій пневмонії корелювало з вихідним рівнем ІЛ-1 у сироватці крові ($r = +0,716$, $p < 0,01$). Після проведеного лікування клінічний стан хворих покращився і продукція ІЛ-1 у них знизилася ($37,8 \pm 4,8$ пг/мл, $p < 0,001$).

При оцінці цього показника залежно від ступеня тяжкості захворювання встановлено, що у дітей з середньотяжким перебігом пневмонії у період реконвалесценції рівень ІЛ-1 нормалізувався ($p < 0,001$), тоді як у дітей з тяжким перебігом він значно знижувався у порівнянні з періодом розпалу ($p < 0,001$), але залишався вищим, ніж у дітей із середнім ступенем тяжкості ($p < 0,05$) і не досягав рівня нормальних величин. Отже, гіперпродукція ІЛ-1 свідчить про напружені запальні й імунні процеси, які супроводжують гостру пневмонію різного ступеня тяжкості. Цю ситуацію можна розглядати як прояв мобілізації імунного захисту організму у даного контингенту дітей, а проведене лікування вибірково коригує імунозапальну реакцію через цитокінову систему. Підвищений вміст ІЛ-1 у крові дітей з тяжким перебігом пневмонії в період реконвалесценції свідчить про незавершеність запального процесу в організмі хворих дітей.

Рівень ІЛ-10 у хворих на пневмонію в період реконвалесценції підвищувався у порівнянні з гострим періодом хвороби ($4,56 \pm 0,51$ пг/мл, $2,69 \pm 0,49$ пг/мл, $p < 0,05$), але вірогідно не відрізнявся у дітей з різним ступенем тяжкості ($p > 0,05$).

У період розпалу гострої пневмонії в дітей раннього віку виявлявся підвищений рівень кортизолу в сироватці крові у порівнянні з аналогічним показником здорових дітей ($9,805 \pm 0,357$ мкг/л, $7,959 \pm 0,262$ мкг/л, $p < 0,001$). Середні концентрації цього гормону в дітей з тяжким перебігом захворювання у порівнянні з хворими із середнім ступенем тяжкості були нижчі ($9,634 \pm 0,502$ мкг/л, $11,112 \pm 0,441$ мкг/л, $p < 0,05$). Цей факт свідчить про знижену можливість організму дитини при тяжкому перебігу пневмонії адаптуватися в стресовій ситуації, що є прямим доказом необхідності додаткового введення глюкокортикоїдів.

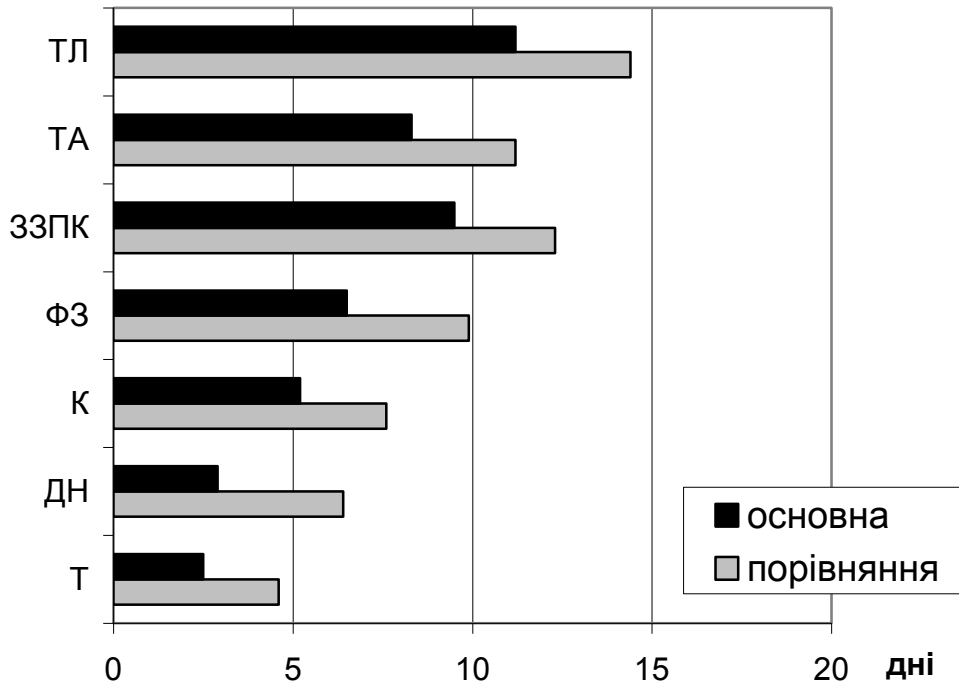
Аналіз рівня ІЛ-1 і кортизолу в сироватці крові дітей при середньому ступені тяжкості захворювання показує, що між ними є пряма корелятивна залежність ($r = +0,698$, $p < 0,01$). При посиленні секреції ІЛ-1 істотно збільшується концентрація кортизолу. Тоді як у дітей з тяжким перебігом пневмонії зі збільшенням в крові концентрації ІЛ-1 не відзначалося корелятивної залежності стосовно секреції кортизолу ($r = -0,087$, $p > 0,05$). Це, очевидно, може свідчити про порушення регуляції процесів запалення.

У хворих з пневмонією в період реконвалесценції у порівнянні з періодом розпалу виявлялося зниження в сироватці крові концентрації кортизолу ($8,034 \pm 0,475$ мкг/л, $9,805 \pm 0,357$ мкг/л, $p < 0,01$) і рівні їх вірогідно не відрізнялися від аналогічного показника здорових дітей

($7,959 \pm 0,262$ мкг/л, $p > 0,05$). Однак у пацієнтів із тяжким перебігом пневмонії рівень кортизолу був нижчим, ніж у дітей із середнім ступенем тяжкості ($6,991 \pm 0,321$ мкг/л, $8,211 \pm 0,365$ мкг/л, $p < 0,05$). Це може свідчити про стійку недостатність функції надниркової системи, що у свою чергу підкреслює необхідність включення в реабілітаційний комплекс препаратів, здатних стимулювати наднирникову систему. Отримані дані дозволяють деякою мірою прогнозувати перебіг гострої пневмонії у дітей раннього віку і розробити раціональні підходи до патогенетичної терапії тяжких форм цього захворювання.

З огляду на імуномодулюючий і протизапальний ефект фенспіриду перспективним є застосування його вже на ранньому етапі лікування гострої пневмонії. Поліпшення загального самопочуття через два дні від початку традиційної терапії спостерігалось в $52,17 \pm 7,45$ % дітей, при застосуванні фенспіриду $87,50 \pm 5,94$ % ($p < 0,05$) хворих ставали активними, бадьорими, у них поліпшувався апетит.

Позитивний вплив фенспіриду виявлено на показники інтоксикації у дітей раннього віку. Так, лейкоцитарний індекс інтоксикації у дітей, хворих на гостру пневмонію, при призначенні препарату вже на 7-й день хвороби був нижчим, ніж у дітей, які не одержували його ($2,77 \pm 0,78$ умв. од. і $4,75 \pm 1,60$ умв. од., $p < 0,05$) Нормалізація температури тіла у хворих, яким призначали фенспірид, наступала на 2,1 день раніше ($2,5 \pm 0,6$ день і $4,6 \pm 0,8$ день відповідно, $p < 0,05$), на 3,5 дні швидше зникали ознаки дихальної недостатності ($2,9 \pm 1,2$ дні і $6,4 \pm 1,1$ день, $p < 0,05$). У ході спостереження за хворими був виявлений вплив препарату на реологічні властивості мокротиння. Мокротиння добре відходило й це швидко призводило до значного зменшення кашлю у дітей (відповідно $5,2 \pm 0,7$ дні і $7,6 \pm 0,9$ дня, $p < 0,05$), на 3,4 дні раніше ($6,5 \pm 0,9$ дня і $9,9 \pm 1,3$ дня відповідно, $p < 0,05$) зникали фізикальні зміни в легенях пневмонічного характеру, швидше нормалізувалися показники периферичної крові ($9,5 \pm 0,9$ дня і $12,3 \pm 1,0$ дні, $p < 0,05$). На 2,9 дні ($11,2 \pm 1,0$ дні і $8,3 \pm 0,7$ дні, $p < 0,05$) скоротилася середня тривалість курсу антибактеріальної терапії (рис. 4). У цілому, позитивний клінічний ефект від терапії фенспіридом виявлявся більше ніж у $93,75 \pm 4,35$ % хворих. Максимально виражений ефект був установлений при призначенні препарату в перші два дні від початку госпіталізації.



Т- підвищена температура тіла, ДН – дихальна недостатність, К - кашель, ФЗ – фізикальні зміни в легенях пневмонічного характеру, ЗЗПК – запальні зміни в клінічному аналізі крові, ТА – середній курс антибіотикотерапії, ТЛ – тривалість лікування.

Рис. 4. Тривалість клінічних симптомів, антибіотикотерапії і середнього курсу лікування у дітей раннього віку в залежності від виду терапії.

При аналізі показників імунного статусу у хворих дітей обох груп у гострому періоді в порівнянні зі здоровими дітьми виявлялося зниження Т-лімфоцитів як відносної ($54,38 \pm 2,47$ %, $p < 0,05$; $54,00 \pm 2,36$ %, $p < 0,05$; $63,79 \pm 3,29$ %), так і абсолютної кількості ($2,24 \pm 0,16 \times 10^9$ /л, $p < 0,01$; $2,25 \pm 0,18 \times 10^9$ /л, $p < 0,01$; $2,96 \pm 0,22 \times 10^9$ /л). Після призначення хворим фенспіриду в періоді реконвалесценції у порівнянні з гострим періодом спостерігалася нормалізація як відносних ($61,89 \pm 2,41$ %), так і абсолютних величин ($2,82 \pm 0,17 \times 10^9$ /л) Т-лімфоцитів, тоді як у дітей, що одержували базисну терапію, нормалізувалася тільки відносна кількість ($62,30 \pm 2,37$ %). Вірогідних розходжень у динаміці показників В-клітинної ланки імунітету в дітей обох груп залежно від терапевтичного комплексу не встановлено. Підвищений рівень ЦІК вірогідно знижувався у хворих як основної групи ($0,094 \pm 0,014$ од. опт. щл., $0,049 \pm 0,013$ од. опт. щл., $p < 0,05$), так і групи порівняння ($0,092 \pm 0,015$ од. опт. щл., $0,053 \pm 0,012$ од. опт. щл., $p < 0,05$).

Концентрація ІЛ-1 у пацієнтів з гострою пневмонією після включення в терапевтичний комплекс фенспіриду знижувалася ($141,3 \pm 2,7$ пг/л, $35,8 \pm 2,1$ пг/л, $p < 0,001$) так само, як і у дітей, яким призначали базисну терапію ($134,8 \pm 2,5$ пг/л, $37,8 \pm 4,8$ пг/л, $p < 0,001$), тоді як рівень ІЛ-10 у дітей основної групи був значно вищим ($2,76 \pm 0,56$ пг/л, $5,96 \pm 0,42$ пг/л, $p < 0,001$), ніж у дітей групи

порівняння ($2,63 \pm 0,53$ пг/л, $4,56 \pm 0,51$ пг/л, $p < 0,05$). Вміст кортизолу в сироватці крові дітей раннього віку, що одержували фенспірид, у періоді реконвалесценції знижувався ($10,154 \pm 0,405$ мкг/л, $7,124 \pm 0,319$ мкг/л, $p < 0,001$) і був вірогідно нижчим, ніж у дітей, що отримували базисну терапію ($8,134 \pm 0,375$ мкг/л, $p < 0,05$).

З огляду на те, що ІЛ-10 здатний гальмувати цитокиновий синтез і експресію поверхневих антигенів, регулювати запалення, зменшуючи його, обмежувати імунну відповідь і процеси запалення (Рубцова И. Е., Бабайкина О. Н., Лебедева И. Е. и соавт., 2002), можна припустити, що фенспірид сприяючи підвищенню його концентрації в сироватці крові хворих, не тільки знижує гостроту запалення, але і розриває хибне коло, що формується при хронізації і самопідтримці запального процесу.

Клінічний ефект від призначення фенспіриду виявлявся на 2-3 дні раніше і був більш значним, ніж при традиційній терапії. У хворих з гострою пневмонією, що одержували фенспірид, скоротилася середня тривалість перебування у стаціонарі на 3,2 дні ($11,2 \pm 1,3$ дні й $14,4 \pm 0,9$ дні відповідно, $p < 0,05$). Загальний обсяг медикаментозних препаратів, які призначалися дітям основної групи виявився значно меншим, ніж у пацієнтів групи порівняння. Цим дітям не було необхідності застосовувати бронхолітичні, антигістамінні, муколітичні і відхаркувальні препарати. Моніторинг клініко-лабораторних показників у процесі лікування виявив добру переносимість препарату в 100% хворих. При призначенні фенспіриду не виявлялося побічної дії, характерної для НПЗП і кортикостероїдів.

Проведені дослідження дозволили встановити високу терапевтичну ефективність фенспіриду при пневмонії у дітей раннього віку, зменшення кількості призначуваних препаратів, курсу лікування антибактеріальними препаратами й середнього ліжка-дня. Препарат є безпечним протизапальним та імуномодельючим препаратом, здатний істотно полегшити перебіг захворювання у дітей раннього віку і уникнути поліпрагмазії. Отримані дані дають підставу в перспективі використовувати фенспірид як додатковий протизапальний засіб поряд з антибіотиками системної дії. Простий спосіб уведення, відсутність будь-яких небажаних реакцій або ускладнень, пов'язаних з його використанням, дозволяють рекомендувати його для більш широкого застосування в лікуванні гострих пневмоній у дітей раннього віку.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової задачі педіатрії - підвищення ефективності лікувальних заходів у дітей раннього віку з гострою пневмонією на основі вивчення факторів ризику захворювання, визначення порушень клітинної і гуморальної ланок імунітету, цитокинового статусу та кортизолу при різних варіантах перебігу гострої пневмонії та застосуванні препарату комплексної дії - фенспіриду.

1. Факторами ризику несприятливого закінчення гострої пневмонії у дітей раннього віку є патологія вагітності (анемія, гострий або хронічний запальний процес уrogenітальних органів), ранній вік дитини (частіше перші 6 місяців життя), наявність уродженої патології, низька маса тіла (менше 3000 г) при народженні, штучне вигодовування (переважно з перших днів після народження), наявність фонової патології (дефіцитна анемія, гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, гіпотрофія II-III ст. або поєднання 2-3 фонових захворювань), пізніє (через 2 дні і пізніше від початку захворювання) звернення за медичною допомогою в лікувальну установу і госпіталізація хворого у тяжкому стані, двобічна локалізація та фібринозно-гнійний характер запалення.

2. Зміни в імунній системі в період розпалу гострої пневмонії у дітей раннього віку характеризуються вірогідним зниженням рівня Т-лімфоцитів ($p < 0,05$), вірогідним збільшенням кількості В-лімфоцитів ($p < 0,05$), підвищенням концентрації IgM ($p < 0,05$) підвищенням вмісту ЦК ($p < 0,05$), пригніченням фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів ($p < 0,01$) і збільшенням концентрації IgA ($p < 0,05$) у дітей грудного віку. В період ранньої реконвалесценції нормалізації всіх показників імунограми не відбувається.

3. Ступінь тяжкості захворювання при гострій пневмонії є чинником, що визначає кількісні та якісні зрушення в системі імунітету: чим тяжчий токсикоз, тим нижчі відносні і абсолютні показники Т-лімфоцитів, рівень кортизолу, показники фагоцитарної активності нейтрофілів, більш значні прояви дисімуноглобулінемії і вищі рівні ЦК.

Морфологічним маркером вторинного імунодефіцитного стану є акцидентальна трансформація тимусу, яка і визначає імунну відповідь органів-виконавців лімфоїдної системи.

4. Вміст прозапального ІЛ-1 і протизапального ІЛ-10 у сироватці крові дітей, хворих на гостру пневмонію, залежить від періоду захворювання і тяжкості процесу. У хворих на гостру пневмонію в період розпалу спостерігається підвищення продукції ІЛ-1 адекватно тяжкості перебігу хвороби. В період реконвалесценції у хворих гострою пневмонією в сироватці крові відбувається вірогідна нормалізація вмісту ІЛ-1 і підвищення рівня ІЛ-10. Це свідчить про переключення клітинної ланки імунітету на гуморальну і може бути використано для оцінки активності запального процесу і ефективності лікування.

5. Реакція наднирникової системи на гостре запалення легенів у дітей раннього віку характеризується підвищенням продукції кортизолу і може розцінюватися як стрес-реакція організму на інфекційно-токсичний вплив. У дітей з середнім ступенем тяжкості захворювання виявляються позитивні кореляційні взаємозв'язки між рівнем кортизолу і концентрацією ІЛ-1 і Ig M, та негативні - між рівнем кортизолу та кількістю Т-лімфоцитів. При тяжкому перебігу захворювання активність наднирникової системи знижена, вірогідних кореляційних взаємозв'язків між рівнем кортизолу і показниками імунного статусу не встановлено, що свідчить

про виснаження у них адаптивних процесів організму, дисбаланс в системі регуляції імунної відповіді і є показанням для призначення гормональної терапії.

6. Включення в комплекс лікування гострих пневмоній у дітей раннього віку препарату комплексної дії - фенспіриду сприяє підвищенню ефективності лікування, істотному полегшенню перебігу захворювання, зменшенню активності запального процесу, виразності інтоксикації та приводить до сприятливих зрушень в імунній системі, скороченню тривалості антибактеріальної терапії і перебування дітей в стаціонарі.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО НАУКОВОГО І ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ ЗДОБУТИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Для впровадження в практику охорони здоров'я рекомендується:

1. В процесі диспансерного спостереження за дітьми раннього віку в групу ризику щодо несприятливого перебігу гострої пневмонії варто відносити дітей з патологічним перебігом вагітності (анемія, гострий або хронічний запальний процес уrogenітальних органів) у матері; раннього віку, особливо перших 6 місяців життя; з уродженою патологією; масою тіла менше 3000 г при народженні; на штучному вигодовуванні з перших днів після народження; з фоновою патологією (дефіцитна анемія, гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, гіпотрофія II-III ст. або поєднання 2-3 фонових захворювань).

Профілактичні і реабілітаційні заходи повинні бути розроблені на підставі аналізу істотно значимих факторів ризику і спрямовані не тільки на корекцію патологічних змін в організмі, але й на усунення несприятливого впливу керованих екзогенних причин.

2. Для своєчасної та об'єктивної оцінки ступеню тяжкості хворих на пневмонію та прогнозування перебігу патології рекомендуємо проводити моніторинг імунологічних показників, рівнів ІЛ-1, ІЛ-10 і кортизолу, що дозволить інтенсифікувати комплексну терапію з включенням преднізолону.

3. Для підвищення ефективності лікування гострих пневмоній у дітей раннього віку рекомендується застосування в комплексній терапії нестероїдного протизапального препарату фенспіриду гідрохлориду. Показаннями для його включення є наступні симптоми: інтоксикація, кашель, дихальна недостатність, наявність фізикальних змін у легенях, зміни в клінічному аналізі крові (лейкоцитоз, нейтрофіліоз зі зрушенням вліво) й імунограмі (зниження рівня Т-лімфоцитів). Фенспірид хворим з пневмонією рекомендується призначати в перші три дні від початку захворювання. Використовується доза препарату з розрахунку 4 мг/кг маси тіла за добу.

При гострій пневмонії у дітей фенспірид призначається як додатковий протизапальний засіб на тлі системних антибактеріальних препаратів, при цьому застосування десенсибілізуючих, бронхолітичних (еуфіліну), муколітичних препаратів і глюкокортикоїдів не доцільно.

Тривалість терапії визначається загальним станом і самопочуттям хворого і в середньому становить від 7 до 14 днів. При цьому відповідно до протоколу дослідження стан хворого оцінюється в стаціонарі лікарем щодня, а самопочуття - батьками щодня; при лікуванні вдома стан хворого може оцінюватися лікарем 1 раз на 3 дні, а самопочуття - батьками щодня.

Список наукових робіт, опублікованих за темою дисертації:

1. Самир Тауфік Дандан. Применение препарата „Эреспал” в комплексном лечении детей раннего возраста с острыми пневмониями // Проблемы медичної науки та освіти. – №4. – 2004. – С. 74-77.
2. Сміян О.І., Романюк А.М., Дандан С.Т., Бинда Т.П. Клініко-морфологічні зіставлення при гострій пневмонії у дітей раннього віку // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – №5 (405). – 2004. – С. 11-13. (Здобувачем особисто здійснено підбір хворих, проведено клініко-лабораторне обстеження, здійснено статистичну обробку).
3. Сміян О.І., Романюк А.Н., Дандан С.Т., Бинда Т.П. Морфологические особенности острых пневмоний у детей раннего возраста // Вісник Сумського державного університету. Серія: Медицина. – №7 (66). – 2004. – С. 58-62. (Здобувачем особисто здійснено підбір хворих, проведено клініко-лабораторне обстеження, здійснено статистичну обробку).
4. Куропятник Н.П., Суворова В.І., Хрін Н.В., Дандан Самир Тауфік. Фактори, що сприяли виникненню пневмонії у дітей 1-го року життя // Матеріали II Республіканської науково-практичної конференції студентів та молодих вчених “Сучасні проблеми клінічної та теоретичної медицини”. – Суми, 2003. – С. 35. (Здобувачем особисто здійснено підбір хворих, проведено клініко-лабораторне обстеження, здійснено статистичну обробку).
5. Самир Тауфік Дандан. Факторы риска осложненного течения пневмонии у детей // Матеріали конгресу педіатрів України „Актуальні проблеми і напрямки розвитку педіатрії на сучасному етапі”. – Київ, 2003. – С. 156-157.
6. Самир Тауфік Дандан. Клинико-рентгенологическая характеристика острой пневмонии у детей раннего возраста // Матеріали III Всеукраїнської науково-практичної конференції викладачів, студентів та молодих вчених “Сучасні проблеми клінічної та теоретичної медицини”. – Суми, 2004. – С. 55-56.
7. Товстенко Ю.В., Самир Тауфік Дандан. Гено- и фенотипические признаки неблагоприятного течения пневмонии у детей в Сумской области // Матеріали III Всеукраїнської науково-практичної конференції викладачів, студентів та молодих вчених “Сучасні проблеми клінічної та теоретичної медицини”. – Суми, 2004. – С. 60-61. (Здобувачем особисто здійснено підбір хворих, проведено клініко-лабораторне обстеження, здійснено статистичну обробку).

8. Смиян А.И., Бында Т.П., Самир Тауфик Дандан. Противовоспалительная терапия при острых пневмониях // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції „Актуальні питання медичної реабілітації дітей та підлітків”. – Одеса, 2005. – С. 73. (Здобувачем особисто здійснено підбір хворих, проведено клініко-лабораторне обстеження, здійснено статистичну обробку).

АНОТАЦІЯ

Самір Тауфік Мустафа Дандан. Клініко-імунологічна характеристика гострої пневмонії у дітей раннього віку. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія – Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2005.

Дисертація присвячена актуальній проблемі педіатрії – науковому обґрунтуванню оптимізації способів оцінки тяжкості стану хворого, прогнозування перебігу патології та лікування гострої пневмонії у дітей раннього віку на підставі вивчення клініко-імунологічних та морфологічних особливостей.

В роботі встановлені клініко-патологоанатомічні особливості несприятливого перебігу гострої пневмонії у дітей раннього віку. Доведено, що гостра пневмонія у дітей раннього віку перебігає на тлі дисфункції клітинної і гуморальної ланок імунітету, цитокінового статусу та наднирникової системи. Зміни носять зворотний характер і мають тенденцію до самовільної нормалізації при сприятливому клінічному перебігу захворювання.

Представлена можливість на підставі визначення концентрації прозапального ІЛ-1, протизапального ІЛ-10 і кортизолу прогнозувати перебіг захворювання.

Проведене клініко-імунологічне обґрунтування способу лікування з включенням прозапального та імуномодуючого препарату - фенспіриду. Розроблені покази, схема лікування і оцінки ефективності неспецифічної імуномодуючої терапії.

В практику охорони здоров'я впроваджена схема лікування гострої пневмонії у дітей раннього віку з застосуванням в терапевтичному комплексі нестероїдного протизапального та імуномодуючого препарату – фенспіриду.

Ключові слова: гостра пневмонія, діти раннього віку, імунний статус, інтерлейкін-1, інтерлейкін-10, кортизол, фенспірид.

АННОТАЦІЯ

Самир Тауфик Мустафа Дандан. Клинико-иммунологическая характеристика острой пневмонии у детей раннего возраста. - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 - педиатрия - Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я.Горбачевского МОЗ Украины, Тернополь, 2005.

Диссертация посвящена вопросам оптимизации оценки степени тяжести состояния больных, прогнозирования течения патологии и лечения острой пневмонии у детей раннего возраста на основе изучения клинико-иммунологических и морфологических особенностей.

В работе путем использования комплекса клинических, лабораторных, иммунологических, иммуноферментных, рентгенологических, патоморфологических методов обследовано 136 детей раннего возраста с острой пневмонией и 47 здоровых детей того же возраста. Кроме этого проведено патоморфологическое исследование и анализ медицинской документации 37 больных с летальным исходом.

Установлено, что факторами риска относительно неблагоприятного исхода пневмонии у детей в возрасте от 29 дней до 3-х лет являлись низкая масса тела (меньше 3000 г) при рождении, искусственное вскармливание, преимущественно с первых дней после рождения. Среди фоновой патологии чаще диагностировались дефицитная анемия, гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, гипотрофия II- III ст. или имело место сочетание 2-3 фоновых заболеваний.

В иммунологическом статусе детей с острой пневмонией в периоде разгара заболевания выявлялись нарушения в виде угнетения клеточного звена иммунитета (снижение как относительного, так и абсолютного количества Т-лимфоцитов). В гуморальном звене иммунитета отмечались увеличение В-лимфоцитов и дисиммуноглобулинемия в сыворотке крови (повышение IgA, IgM) параллельно с увеличением уровня ЦИК. Показатели фагоцитарной активности нейтрофилов (ПФ и ФЧ) в период разгара заболевания были снижены.

В периоде клинического выздоровления наблюдалась тенденция к восстановлению показателей иммунитета, но их уровень у большинства больных не достигал нормы. На фоне традиционной адекватной терапии наблюдалось увеличение относительного количества Т-лимфоцитов, тогда как абсолютные величины этого показателя у детей в возрасте до 2-х лет не возвращались к норме.

Степень тяжести токсикоза при острой пневмонии являлась тем фактором, который определял количественные и качественные сдвиги в системе иммунитета: чем более тяжелый токсикоз, тем более низкие показатели Т-лимфоцитов, более значительные проявления дисиммуноглобулинемии и более высокие уровни ЦИК.

У детей с острыми пневмониями в период разгара выявлен высокий уровень ИЛ-1 и кортизола по сравнению с аналогичными показателями детей контрольной группы, тогда как концентрация

в сыворотке крови противовоспалительного ИЛ-10 имела только тенденцию к повышению. При этом у детей с тяжелым течением пневмонии концентрация ИЛ-1 была выше, чем при средней степени тяжести. Концентрация ИЛ-10 у детей со средней степенью заболевания была достоверно выше, чем у здоровых детей, но статистически не отличалась от аналогичного показателя у детей с тяжелым течением болезни. Средние величины уровня кортизола у детей с тяжелым течением заболевания, по сравнению с аналогичным показателем у детей со средней степенью тяжести, были ниже.

Между концентрацией ИЛ-1 и кортизолом в сыворотке крови детей при средней степени тяжести заболевания имелась прямая корреляционная зависимость ($r=+0,698$, $p<0,01$). При усилении секреции ИЛ-1 существенно увеличивалась концентрация кортизола. Тогда как у детей с тяжелым течением пневмонии не отмечалось корреляционной зависимости ($r=-0,087$, $p>0,05$). Это, по-видимому, свидетельствует о нарушении регуляции процессов воспаления, декомпенсации адаптивных возможностей организма.

В периоде реконвалесценции у больных острой пневмонией в сыворотке крови происходило снижение до нормы содержания ИЛ-1 и кортизола, в то время как уровень ИЛ-10 достоверно повышался. Это, по-видимому, свидетельствует о переключении клеточного иммунного ответа на гуморальный и может быть использовано для оценки эффективности лечения и снижения активности воспалительного процесса.

Полученные данные позволяют на основании определения концентрации ИЛ-1, ИЛ-10 и кортизола прогнозировать течение и исход острой пневмонии, разрабатывать рациональные подходы к патогенетической терапии тяжелых форм заболевания у детей.

Имеющиеся клинико-иммунологические особенности острой пневмонии у детей раннего возраста послужили основанием для включения в терапевтический комплекс этого заболевания нестероидного противовоспалительного препарата - фенспирида ($n=32$). Анализ результатов лечения показал преимущественную эффективность такого метода лечения. Нормализация температуры тела у детей, получавших фенспирид, наступила на 2,1 день раньше, на 3,4 дня быстрее устранялись признаки дыхательной недостаточности, на 2,4 дня быстрее уменьшался кашель, на 3,4 дня раньше исчезали физикальные изменения в легких пневмонического характера, на 3,8 дня быстрее нормализовались показатели периферической крови. Средняя продолжительность курса антибактериальной терапии сократилась на 2,9 дня. В целом, положительный клинический эффект от терапии фенспиридом отмечался более чем у 94% больных.

Ключевые слова: острая пневмония, дети раннего возраста, иммунный статус, интерлейкин-1, интерлейкин-10, кортизол, фенспирид.

SUMMARY

Sameer Tawfiq Mustafa Dandan. Clinical and Immunological Characteristics of Pneumonia on Early-aged Children – Handwriting.

Dissertation to be applied for candidate of medical sciences degree solicitation in specialty 14.01.10 – Pediatrics – Ternopil State Medical University, named after I.Ya.Gorbachevsky, Ukrainian Ministry of Health Care, Ternopil, 2005.

The dissertation is dedicated to actual problem in pediatrics - scientific substantiation for optimization methods of patient's burden degree evaluation, pathology running prognosis and acute pneumonia on early-aged children treatment, on the basis of clinical, immunological and morphological peculiarities studies.

The work determines clinical and pathologically anatomic peculiarities of unfavorable course of acute pneumonia on early-aged children. It is proven that acute pneumonia on early-aged children occurs on the background of cellular and humoral immunity chains, citokinal status and adrenal system. The changes obtain reversible character and have the tendency to self-normalization on condition of favourable clinical course of the disease.

The possibility is given to predict the course of disease, based on anti-inflammatory IL-1, IL-10 and Cortisole concentration evaluation.

The clinical and immunological substantiation of treatment method with anti-inflammatory and immunomodulating medication Fenspirid is pursued. The demonstrations, treatment scheme and efficiency evaluating of non-specific immunomodulating therapy have been developed.

Health care procedure practices the schedule of acute pneumonia treatment on early-aged children with application in therapeutic complex non-steroid anti-inflammatory and immunomodulating medication Fenspirid.

Key words: acute pneumonia, early-aged children, immune status, Interleukin-1, Interleukin-10, Cortisole, Fenspirid.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТТ - акцидентальна трансформація тимуса

ІЛ - інтерлейкін

НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати

ПФ - процент фагоцитозу

ФЧ - фагоцитарне число

ЦК - циркулюючі імунні комплекси

ЦНС - центральна нервова система

