

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

**ГОРБАСЬ ВІКТОРІЯ АНАТОЛІВНА**

УДК: 616.24-002-098-092.19-053.2

**СТАН МІНЕРАЛЬНОГО ТА ІМУННОГО ДИСБАЛАНСУ ПРИ РІЗНИХ  
КЛІНІЧНИХ ФОРМАХ НЕГОСПІТАЛЬНИХ ПНЕВМОНІЙ У ДІТЕЙ**

14.01.10 – педіатрія

АВТОРЕФЕРАТ  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Київ – 2007

**Дисертацією є рукопис.**

Робота виконана в Медичному інституті Сумського державного університету Міністерства освіти і науки України.

**Науковий керівник** - доктор медичних наук, професор

**Сміян Олександр Іванович**

Медичний інститут Сумського державного університету, завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти з курсами пропедевтичної педіатрії та дитячих інфекцій.

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор

**Тяжка Олександра Василівна**

Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця, МОЗ України (м. Київ), завідувач кафедри педіатрії № 1;

доктор медичних наук, професор

**Квашніна Людмила Вікторівна**

Державна установа “Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України” (м. Київ), завідувач відділення медичних проблем здорової дитини та пренатальних станів.

Захист відбудеться 07.02.2008 р. о 13-30 год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д. 26.003.04 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця МОЗ України за адресою: 01004, м. Київ, вул. Толстого, 10.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (03057, м. Київ, вул. Зоологічна,1)

Автореферат розісланий 27.12.2007 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

доктор медичних наук, професор

А.Я.Кузьменко

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Хвороби органів дихання є однією із найважливіших проблем у сучасній педіатрії, оскільки до цього часу, незважаючи на існуючі методи профілактики і лікування, вони продовжують займати значну питому вагу та провідне місце у структурі дитячої захворюваності [Височина І.Л., 2006; Campbell P.W., Stokes D.C., 1994; Wang E.L., Long S.S., 1997].

Останніми роками рівень захворюваності на негоспітальну пневмонію (НП) у дитячому віці має тенденцію до зростання [Амосова Є.М., Бойчак М.П., Стефанюк Н.Ф., Сидорова Л.Л., Сяба Н.С., Бутрим А.І., 1998]. Захворюваність на пневмонію серед дітей у віці від 0 до 14 років минулого століття, за останні роки збільшилася майже у 2 рази порівняно з 70-ми роками, при цьому зростання загальної чисельності захворюваності відбувалося за рахунок дітей шкільного віку [Рошаль Л.М., Тамазян Г.В., Фенютна Т.В., Черникова С.М., Власенко Т.Ф., 1999].

За останні роки офіційні статистичні дані та результати спеціальних досліджень свідчать про погіршення стану здоров'я та фізичного розвитку дитячого населення України. Здебільшого це стосується дітей шкільного віку, що обумовлено дією комплексу як медико-біологічних, так і соціальних факторів, пов'язаних з адаптацією дитини до шкільних навантажень. Висока напруженість адаптаційних механізмів у дитячому віці під впливом багатьох стресогенних факторів у значній частині випадків призводить до зриву адаптації та розвитку захворювання [Волосовец А.П., Кривопустов С.П., 2003; Майданник В.Г., 2002; Майданник В.Г., Глебова Л.П., Сосновська Т.Є., Коваленко Я.Н., 2007; Скальний А.В., Яцьк Г.В., Одинаева Н.Д., 2002].

Здоров'я дитини значною мірою залежить від повноцінності імунного захисту, зокрема, високої антиінфекційної резистентності. Система імунітету одна із перших страждає при дії екстремальних факторів природного середовища, а її порушення лежать в основі захворювань, які супроводжуються запальними процесами.

З іншого боку, також важлива роль відводиться підтримці оптимального мінерального балансу. Недостатність мікроелементів (МЕ) небезпечна тим, що клінічно довготривало не проявляється і може призвести до значного порушення обміну речовин.

Усі патологічні стани, в тому числі і НП, тією чи іншою мірою спричинені дефіцитом, надлишком чи дисбалансом біоелементів.

У зв'язку з цим, актуальним залишається вивчення імунного та мікроелементного гомеостазу у дітей з пневмонією, що дозволить

використовувати при їх дефіциті у комплексному лікуванні препаратів, які б мали у своєму складі ті чи інші МЕ.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами.** Дисертація є самостійним фрагментом комплексної науково-дослідної роботи Медичного інституту Сумського державного університету за темою „Вивчення впливу несприятливих зовнішніх чинників у Сумській області та стан здоров'я населення” (номер державної реєстрації 0105 У 002471).

**Мета дослідження.** Уточнити патогенетичні механізми розвитку НП шляхом оцінки порушення мікроелементного складу сироватки крові, розладів з боку імунної системи та обґрунтувати корекцію існуючих методів лікування.

**Задачі дослідження.**

1. Встановити особливості клінічної маніфестації та перебігу пневмонії у дітей залежно від віку, статі та проаналізувати їх взаємозв'язок на сучасному етапі.
2. Дослідити особливості стану мікроелементного складу сироватки крові у дітей, хворих на негоспітальну пневмонію.
3. Вивчити стан основних показників імунологічного статусу дітей, хворих негоспітальну пневмонію, в динаміці захворювання за допомогою оцінки гуморальної ланки, стану клітинних імунних реакцій та про- і протизапального інтерлейкіну.
4. Визначити діагностичні ознаки імунного статусу та зміни мікроелементного складу сироватки крові у дітей, хворих на негоспітальну пневмонію.
5. З'ясувати та оцінити зв'язок між змінами у біоелементному та імунному гомеостазі у дітей з пневмонією.
6. Розробити та випробувати оптимальну схему лікування хворих на НП шляхом корекції біоелементних порушень, а також обґрунтувати доцільність використання цинктералу в комплексному лікуванні пневмонії у дітей та вивчити його ефективність.

*Об'єкт дослідження:* негоспітальна пневмонія у дітей.

*Предмет дослідження:* стан мікроелементного складу сироватки крові та стан імунної системи.

*Методи дослідження:* у роботі використано клінічні, імунологічні, імуоферментні та статистичні методи дослідження.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Встановлений кореляційний зв'язок між ступенем активності патологічного процесу в легеневій тканині при НП та ступенем обумовленості клінічних симптомів і біоелементним дисбалансом та імунними змінами. Показані зміни у МЕ гомеостазі та імунному статусі дітей з НП і проаналізований зв'язок між ними.

Доведене порушення з боку імунної системи, МЕ складу сироватки крові при НП у дітей та обґрунтовано проведена оптимальна корекція дисбалансу мікроелементів у сироватці крові у дітей з НП.

Встановлена доцільність застосування у лікувальному комплексі НП препарату, який містить мікроелемент цинк.

**Практичне значення одержаних результатів.** На основі проведених досліджень для виявлення ознак мікроелементного дисбалансу та імунних порушень при пневмонії у дітей рекомендовано у клінічній практиці досліджувати параметри популяцій і субпопуляцій лімфоцитів у крові, основних класів імуноглобулінів, циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові, показників фагоцитозу. Дослідження сироваткових ІЛ-4, ІЛ-8 у дітей з НП дозволяє рекомендувати моніторинг даних показників для оцінки ефективності та прогнозу захворювання.

На ранніх етапах діагностики НП необхідно включати поряд із загальноприйнятими методами дослідження визначення мікроелементного складу сироватки крові. Для підвищення ефективності лікування НП у дітей шкільного віку рекомендоване використання в комплексному лікуванні препарату з вмістом цинку на прикладі "Цинктералу".

**Впровадження результатів дослідження у практику.** Результати дисертації впроваджені у практику дитячих лікувальних установ м. Сум, Чернівців, Івано-Франківська, Тернополя, Запоріжжя. Теоретичні положення дисертації включені у програму навчання студентів на кафедрі педіатрії післядипломної освіти Медичного інституту Сумського державного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Автор самостійно проаналізувала й узагальнила основні результати наукових досліджень, обґрунтувала актуальність та обсяг досліджень, провела підбір хворих, клінічне обстеження дітей контрольної групи (КГ) та доповнила комплекс лабораторного дослідження дітей, хворих на НП. Самостійно забезпечила організацію та проведення досліджень: імунологічного, дослідження мікроелементного гомеостазу та лікування дітей, хворих на НП. Статистично опрацювала і проаналізувала результати досліджень, інтерпретувала їх, розробила схему терапії виявлених порушень, написала всі розділи дисертації, сформулювала основні положення та висновки, які виносяться на захист, оформила дисертаційний матеріал.

Основні результати, наведені у дисертації, отримані автором особисто. У працях, опублікованих у співавторстві, здобувачу належать: збір і систематизація матеріалів, проведення досліджень, статистичне оброблення й аналіз результатів, підготовка публікації.

**Апробація результатів дисертації.** Основні результати дисертаційної роботи були оприлюднені на таких наукових конференціях і конгресах: ІІІ Всеукраїнській науково-практичній конференції викладачів, студентів та молодих вчених "Сучасні проблеми клінічної та теоретичної медицини" (Суми, 2004, 2005, 2006, 2007); 78-й Підсумковій науковій конференції студентів та

молодих вчених з міжнародною участю „Хист” (Чернівці, 2004); VIII Міжнародній науково-практичній конференції „Наука і освіта’2005” (Дніпропетровськ, 2005); IX, X, XI міжнародних медичних конгресах студентів і молодих учених (Тернопіль, 2005, 2006, 2007); 66-й Науковій конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю „Досягнення сучасної медицини” (Львів, 2005); конгресі „Медицина третього тисячоліття” (Харків, 2006); Міжнародна науково-практична конференція (Ужгород, 2006); IV Конгрес педіатрів України (Київ, 2007).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 21 роботу, у тому числі 5 статей у фахових журналах, визнаних ВАКом України (із них 2 - самостійні).

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, розділу “Матеріали та методи дослідження”, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел. Зміст дисертації викладений на 200 сторінках машинописного тексту, з яких обсяг основного тексту становит 186 сторінок, ілюстрований 50 таблицями та 9 малюнками, 2 витягами з історії хвороби дитини. Бібліографічний перелік 210 джерел: 162 найменування українською та російською мовами, іноземними – 48.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Робота базується на результатах комплексного обстеження 131 дитини з діагнозом НП віком від 6 до 18 років, що проходили курс стаціонарного лікування у міській та обласній дитячих клінічних лікарнях м. Сум. Контрольну групу склали 52 дитини аналогічного віку.

З метою вивчення клінічної ефективності лікарського препарату „Цинктерал” у 36 дітей, хворих на НП проведено дослідження ефективності даного лікарського засобу, який застосовували поряд із традиційною терапією. Групу порівняння склали 35 дітей з аналогічним клінічним перебігом захворювання.

Діагностика пневмонії проводилася на підставі інструкції про діагностику, клінічну класифікацію та лікування НП, затвердженої наказом МОЗ України за № 18 від 13.01.2005 р.

Дослідження особливостей стану мікроелементного складу сироватки крові у дітей, хворих на НП, на основі вивчення концентрації цинку, заліза, хрому та міді проводили методом атомно-абсорбційної спектроскометрії.

Вивчення стану основних показників імунологічного статусу дітей, хворих на НП, здійснювали за допомогою оцінки динаміки імуноглобулінів G, A, M, вмісту T- і B-лімфоцитів та їх популяцій, вмісту ІЛ-8 і ІЛ-4, а також рівня ЦІК у сироватці крові, показників фагоцитозу.

Дослідження імунологічних показників проводилося двічі: в гострий період і в період стабільного покращання стану дитини.

Визначення кількості Т- і В-лімфоцитів та їх субпопуляцій визначали за допомогою реакції непрямой імунофлюоресценції з використанням моноклональних антитіл CD3+, CD4+, CD8+, CD22+, CD16+ (ТОВ “Укрмедсервіс”, Донецьк - 2005р.) згідно з методикою виробника. Облік результатів дослідження проводили за допомогою світлового мікроскопа з імерсійною системою. Вміст імуноглобулінів А, М, G у сироватці крові визначали загальноприйнятим методом радіальної імунодифузії в агарі за G. Mancini et al. (1965). Визначення ЦІК за допомогою методу преципітації 3,5% розчином поліетиленгліколю.

Концентрацію інтерлейкінів у сироватці крові визначали твердофазним методом імуоферментного аналізу з використанням тест-систем для ІФА (ТОВ “Укрмедсервіс”, Донецьк - 2005р.).

Статистичне оброблення отриманих результатів проводилося за допомогою стандартної статистичної комп’ютерної системи „Microsoft Excel”, адаптованої до медико-біологічних досліджень з використанням критерію Стьюдента (t). Проведений кореляційний аналіз вивчених параметрів опірності організму з наведенням значущих відмінностей коефіцієнта кореляції (r).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Як показали наші дослідження, НП найчастіше спостерігалася у дітей молодшого шкільного віку ( $p < 0,05$ ), в той же час значної різниці в розподілі пневмоній залежно від статі в обстежених дітей нами виявлено не було. Захворюваність дітей на НП істотно збільшувалася в зимовий період.

Серед госпіталізованих до лікарні дітей діагноз НП на амбулаторному етапі був установлений тільки у 62% дітей. Найбільша кількість розходжень діагнозу спостерігалася у дітей, госпіталізованих до стаціонару у перші 3 доби та на 3-4-му тижні від початку захворювання.

Переважає більшість дітей з НП (116-88,5%) була госпіталізована в терміни від 2 діб до 2 тижнів від початку захворювання. В початковому періоді захворювання (1–3-й день) прийнято 24 (18,3%) дітей, на 4–6-й день – 32 (24,4%). Найчастіше діти потрапляли до лікарні в терміни від 7 до 14 діб - 65 (49,6%) діб.

Нами виявлена певна залежність позитивного результату висіву мікрофлори з харкотиння у дітей з НП від строків госпіталізації: у перші дні захворювання відмічалася достовірне збільшення частоти висіву пневмокока, гемофільної палички, мікоплазми ( $p < 0,05$ ).

Серед багатьох симптомів, що були виявлені у хворих на НП дітей, найхарактерніші такі: лихоманка впродовж 3 діб і більше, задишка,

периферійний цианоз, втягування поступливих місць грудної клітк, кашель, локальні фізикальні зміни в легенях.

Патологічний процес у легенях частіше виявлявся з правого боку. За характером запального процесу переважали вогнищеві та вогнищєво – зливні ураження легень.

Аналіз проведених досліджень з вивчення вмісту мікроелементів Zn, Cu, Fe, Cr у дітей з НП показав, що обмін вищезазначених МЕ у дітей порушений (табл. 1). Так, у 87,5% дітей з НП відмічалися дефіцит цинку в сироватці крові, збільшення рівня міді - у 82,5%. Залізодефіцитний стан був виявлений у 76,5% дітей, хворих на НП, і 70,8% хворих дітей мали знижений рівень хрому.

Таблиця 1

Динаміка рівня мікроелементів у сироватці крові у дітей з пневмонією на фоні різних методів лікування

Показник, мкмоль/л	Основна група		Група порівняння	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Zn	8,97±0,11	14,93±0,21*** •••	8,99±0,12	7,97±0,08 +++
Cu	28,67±0,37	24,68±0,44*** •••	28,61±0,39	27,24±0,37+
Fe	18,37±0,18	20,17±0,30*** •••	18,39±0,29	18,85±0,29
Cr	8,18±0,12	8,89±0,081 *•••	8,21±0,15	8,62±0,09+

Примітки: 1) достовірність відмінностей стосовно показників дітей основної групи та групи порівняння (2:4) - \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ ; 2) достовірність відмінностей стосовно показників гострого періоду та реконвалесценції в основній групі дітей (1:2) - • -  $p < 0,05$ , •• -  $p < 0,01$ , ••• -  $p < 0,001$ ; 3) достовірність відмінностей стосовно показників гострого періоду та реконвалесценції в групі порівняння (3:4) - + -  $p < 0,05$ , ++ -  $p < 0,01$ , +++ -  $p < 0,001$ .

У гострий період НП рівень цинку у хворих дітей знижувався практично удвічі (на 42,9%) порівняно з аналогічним показником здорових дітей.

У дітей з НП виявлений цинк-дефіцитний стан, який залежить від ступеня тяжкості перебігу в гострий період захворювання ( $p < 0,001$ ), так у дітей з середньоважким перебігом він знижувався на 12 % і на 11 % при тяжкому перебігу. На фоні традиційного лікування відмічалось подальше зниження концентрації цинку в сироватці крові.



Концентрація міді у сироватці крові в гострому періоді у дітей з НП достовірно збільшувалася ( $p < 0,001$ ).

Дослідження рівня заліза в сироватці крові у дітей, хворих на НП, виявило наявність залізодефіцитного стану. Вміст заліза у сироватці крові в гострому періоді НП у дітей був достовірно знижений ( $p < 0,001$ ). На фоні нормалізації клінічних проявів захворювання дефіцит заліза в сироватці крові зберігався і залишався достовірно низьким ( $p < 0,001$ ).

Результати дослідження з визначення рівня хрому в сироватці крові в гострий період НП показали достовірне його зниження порівняно з показником дітей КГ ( $p < 0,001$ ) - його рівень зменшувався на 17% порівняно з контролем.

Отже, рівень цинку, міді, заліза та хрому залежить головним чином від тяжкості перебігу захворювання, що можна вважати одним із діагностичних критеріїв оцінки тяжкості стану і характеру перебігу захворювання.

Аналіз отриманих результатів дослідження імунологічного статусу показав, що у хворих на пневмонію в гострий період на фоні збільшеної загальної кількості лейкоцитів ( $p < 0,001$ ) відмічалися: достовірне зменшення абсолютної кількості лімфоцитів периферійної крові ( $p < 0,001$ ), зменшення відносної кількості Т-лімфоцитів, значне ( $p < 0,001$ ) зменшення концентрації Т-хелперів, достовірне зниження цитотоксичних лімфоцитів та натуральних кілерів ( $p < 0,001$ ) і підвищений вміст CD 22+-лімфоцитів ( $p < 0,001$ ). Гуморальна ланка імунітету реагувала достовірним збільшенням рівня імуноглобулінів М, G та А ( $p < 0,001$ ). Фагоцитарна ланка характеризувалася зниженням фагоцитарного числа (ФЧ) і фагоцитарного індексу (ФІ) ( $p < 0,001$ ). Показник ЦК достовірно збільшувався. Спостерігалось виражене пригнічення продукції клітин, відповідальних за реалізацію клітинної імунної відповіді: - CD-3+-, CD-4+-, CD-8+-, CD-16+ - лімфоцитів. Виявлений достовірний середній кореляційний зв'язок між тяжкістю перебігу і вираженістю порушень імунологічного статусу в дітей з НП ( $r = 0,64$   $p < 0,01$ ).

Вираженість порушень імунного статусу в гострий період захворювання залежала від тяжкості перебігу пневмонії і не залежала від віку. В період стабільного покращання стану у дітей усіх вікових груп, незалежно від характеру перебігу захворювання, спостерігалася достовірна ( $p < 0,001$ ) модуляція показників Т- і В- клітинного імунітету, проте повної нормалізації не відбувалося.

Показники фагоцитарної активності нейтрофілів зменшувалися в обох вікових групах. У періоді реконвалесценції показники фагоцитозу в обох вікових групах мали тенденцію до нормалізації ( $p < 0,001$ ). Рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦК) достовірно збільшувався в гострий період захворювання у всіх вікових групах незалежно від ступеня тяжкості

перебігу ( $p < 0,001$ ). Після лікування спостерігалось достовірне зниження рівня ЦІК.

Проведений аналіз імунологічних показників у дітей з НП виявив основні тенденції порушень імунологічного статусу. Загалом, виявлені порушення імунологічного статусу у дітей у гострому періоді перебігу НП характеризувались активацією гуморальної ланки імунітету, значним пригніченням клітинної ланки та фагоцитозу і мали певну залежність від гостроти запального процесу, тяжкості перебігу захворювання. У мірі затихання запального процесу і зменшення клінічних проявів пневмонії практично всі досліджені нами імунологічні показники мали тенденцію до нормалізації, однак повної нормалізації показників імунного статусу не відбувалося.

Аналіз отриманих даних з визначення цитокінів показав, що у дітей з НП в гострий період хвороби відмічався високий рівень обох інтерлейкінів у сироватці крові ( $p < 0,001$ ). Рівень продукції цитокінів залежав від характеру перебігу захворювання. Більш виражена продукція цитокінів відмічалась у дітей з тяжким перебігом, концентрація яких була достовірно вищою порівняно з їх рівнем у сироватці крові у дітей з середньотяжким перебігом ( $p < 0,001$ ). Знайдений прямий корелятивний зв'язок між тяжкістю стану і рівнем ІЛ-8 ( $r = 0,64$ ,  $p < 0,001$ ), ІЛ-4 ( $r = 0,43$ ,  $p < 0,05$ ). У період реконвалесценції хвороби рівень ІЛ-8 знижувався в 2,1 раз, але залишався достовірно високим стосовно до показників здорових дітей ( $p < 0,001$ ). Рівень ІЛ-4 також знижувався, однак темпи його зниження були значно нижчими – всього на 17%, концентрація якого в період реконвалесценції становила  $54,671 \pm 0,626$  пг/мл.

У наших дослідженнях співвідношення ІЛ-8/ІЛ-4 у гострий період становить у середньому 2/1, у період реконвалесценції - приблизно 1/1, в той час як при тяжкому перебігу захворювання в період реконвалесценції такий коефіцієнт становить 1,3/1. Визначення такого коефіцієнта дозволяє коригувати тактику лікування, особливо в період реконвалесценції у дітей з ускладненим перебігом пневмоній, коли клінічні прояви загасають і виникає питання продовження антибіотикотерапії.

Проведений корелятивний аналіз рівня цинку в сироватці крові з показниками імунного статусу в гострий період у дітей з НП виявив позитивний зв'язок рівня цинку і показників експресії CD-4 лімфоцитів ( $r = 0,387$ ,  $p < 0,05$ ), CD-8 лімфоцитів ( $r = 0,372$ ,  $p < 0,05$ ), натуральних кілерів ( $r = 0,505$ ,  $p < 0,01$ ) та CD-22 лімфоцитів ( $r = 0,321$ ,  $p < 0,05$ ). Достовірно значуща корелятивна залежність рівня цинку була виявлена з рівнем IgA - ( $r = -0,272$ ,  $p < 0,05$ ).

Виявлена досить висока корелятивна залежність між рівнем цинку та фагоцитарним індексом (ФІ) ( $r = 0,644$ ,  $p < 0,001$ ), а також знайдена негативна

середня залежність рівня цинку з рівнем продукції ІЛ-8 ( $r=0,331$ ,  $p<0,01$ ). Низький вміст цинку в сироватці крові може бути пусковим фактором для ініціації імунної відповіді.

Знайдена пряма залежність рівня міді і лейкоцитів у крові ( $r=0,551$ ,  $p<0,01$ ), ІgА ( $r=0,392$ ,  $p<0,01$ ), ІgМ ( $r=0,395$ ,  $p<0,01$ ). Більш значуща залежність рівня міді була виявлена з ІgG ( $r=0,551$ ,  $p<0,001$ ). З показниками фагоцитозу виявлена протилежна залежність – зі збільшенням рівня міді зменшувався показник ФЧ ( $r=-0,626$ ,  $p<0,001$ ). Встановлений середній корелятивний взаємозв'язок між рівнем міді й ІЛ-4 ( $r=0,426$ ,  $p<0,01$ ) та позитивний взаємозв'язок рівня міді і рівня продукції ІЛ-8 ( $r=0,329$ ,  $p<0,05$ ).

Нааявність позитивного зв'язку середньої сили рівня заліза та ІЛ-4 ( $r=0,421$ ,  $p<0,01$ ) може бути свідченням пригнічення синтезу прогизапальних цитокінів у гострому періоді запального процесу при дефіциті заліза.

Хром мав слабкий позитивний зв'язок з рівнем ІgМ, середній зв'язок - з рівнем ІЛ-4 та значно сильніший зв'язок з ФІ.

З метою корекції виявлених порушень мікроелементного складу та імунного гомеостазу при НП у дітей, а також з метою оптимізації терапії нами проведено лікування 49 дітей з пневмоніями препаратом цинку „Цинктерал”. Препарат призначали хворим дітям в перші 3 доби захворювання по 1 таблетці 2-3 рази на добу за 1 годину до або після приймання їжі. Критерієм включення до групи дослідження були низькі показники рівня цинку в сироватці крові у дітей на початку хвороби. Основні завдання дослідження полягали у визначенні впливу цинктералу на основні клінічні прояви НП у дітей, МЕ та на імунний статус. У дітей, що отримували цинктерал, значно раніше спостерігалися зменшення кашлю, болі в грудній клітці під час акту дихання, відставання ураженої частини грудної клітки в акті дихання над ділянкою ураження, фізикальні зміни у грудній клітці нормалізувалися достовірно раніше порівняно з дітьми, які не отримували цинктерал. Крім того, застосування даного препарату значно скоротило середню тривалість антибіотикотерапії й довело його гарну переносимість у дітей усіх вікових категорій.

При вивченні впливу цинктералу на мікроелементний стан та імунний статус у дітей з НП виявлено модулюючий ефект препарату на розвиток запального процесу при пневмоніях – цинктерал опосередковано, шляхом ліквідації цинк-дефіцитного стану, активізує роботу всіх ланок імунної системи.

Таким чином, вивчення ефективності застосування мікроелементного препарату на прикладі “цинктералу” при пневмоніях у дітей показало його високу ефективність, а отримані у ході дослідження дані обґрунтовують необхідність включення його до складу комплексної терапії НП у дітей, що безумовно є патогенетично обґрунтованими.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведені теоретичне узагальнення та нове вирішення наукового завдання – підвищення ефективності лікування дітей з негоспітальними пневмоніями шляхом включення препарату з вмістом цинку на прикладі “цинктералу” до комплексу лікувальних заходів на підставі вивчення клінічних, імунологічних та біоелементних особливостей у хворих дітей.

1. Негоспітальні пневмонії серед дітей шкільного віку частіше спостерігались у віці 6-12 років. Основними етіологічними збудниками негоспітальних пневмоній були: пневмокок (38,6%), гемофільна паличка (25,4%), мікоплазми (9,1%), золотистий стафілокок (6,1%). Клінічні прояви захворювання виявлялися у вигляді катарального (84,5%), гіпертермічного (57,2%), інтоксикаційного синдромів (57,2%) та синдрому дихальної недостатності (48,4%).

2. У дітей з негоспітальними пневмоніями спостерігався дисбаланс мікроелементів Zn, Cu, Fe, Cr. Вираженість таких порушень залежала головним чином від тяжкості перебігу захворювання і меншою мірою - від віку дитини. Нормалізації виявлених порушень обміну мікроелементного складу в періоді реконвалесценції не наставало практично для всіх мікроелементів.

3. У дітей з негоспітальними пневмоніями на висоті запалення відмічався виражений дефіцит цинку ( $p < 0,001$ ), причому його вміст у сироватці крові прямо залежав від гостроти та тяжкості запального процесу, що дозволяє вважати концентрацію цинку в сироватці крові маркером запального процесу при пневмоніях.

4. У дітей з негоспітальними пневмоніями відмічалися порушення імунологічного статусу (зниження вмісту CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, фагоцитарного числа та підвищення концентрації CD22+-лімфоцитів, Ig M, G, A і  $\Phi$ I) ( $p < 0,001$ ), які залежали від гостроти запального процесу, тяжкості перебігу захворювання і меншою мірою - від віку дитини. Вони проявлялися в гострому періоді захворювання у вигляді пригнічення клітинної ланки імунітету та активації гуморальних факторів захисту. В міру затихання запального процесу і зменшення клінічних проявів пневмонії практично усі відхилення імунного статусу мали тенденцію до відновлення, але повної нормалізації не настає.

5. Продукція опозиційних інтерлейкінів 4 та 8 у дітей з НП порушена, що проявлялося зміною співвідношення ІЛ-8/ІЛ-4 зі значним збільшенням продукції прозапального інтерлейкіну 8 ( $p < 0,001$ ) на початку хвороби і зменшенням його продукції в кінці захворювання ( $p < 0,001$ ). Вираженість порушень залежала головним чином від гостроти активності запального

процесу та тяжкості перебігу захворювання і не залежала від віку і статі дитини. Така залежність дозволяє вважати рівні названих цитокінів та їх співвідношення маркерами активності запального процесу. У динаміці захворювання спостерігалася тенденція до покращання цих показників.

6. Застосування препарату, який містить цинк у складі комплексної терапії негоспітальних пневмоній у дітей, приводило до більш швидкого клінічного ефекту (на 5-й день захворювання зменшувалися кашльовий симптом, біль у грудній клітці, відбувалися нормалізація перкуторного звуку в легенях, регресія хрипів) очевидно через модулюючий вплив на мікроелементний стан та імунний статус.

## **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

Для впровадження у роботу органів практичної охорони здоров'я рекомендується:

1. З метою оцінки ефективності проведеної терапії та визначення показників до проведення коригувальної терапії у дітей з НП доцільним є дослідження ЦК у сироватці крові, показників фагоцитозу і рекомендується визначення вмісту популяцій і субпопуляцій лімфоцитів у крові, основних класів імуноглобулінів.

2. При вивченні сироваткових ІЛ-4, ІЛ-8 у дітей з НП виявлені їх зміни в динаміці захворювання залежно від тяжкості перебігу, що дозволяє рекомендувати моніторинг даних показників для оцінки ефективності та прогнозу захворювання.

3. На ранніх етапах діагностики НП доцільно поряд із загальноприйнятими методами дослідження визначати мікроелементний склад сироватки крові.

4. Порушення біоелементного спектру сироватки крові є основою для включення до комплексу лікувальних заходів, спрямованих на корекцію порушень мікроелементів. Для підвищення ефективності лікування НП у дітей шкільного віку рекомендовано використання у комплексному лікуванні препарату Цинктерал.

Показниками для включення препарату цинку до комплексу терапії при НП є виражені клінічні симптоми: інтоксикація, виражений кашель різного характеру, дихальна недостатність, наявність фізикальних змін в легенях; і по можливості потрібно враховувати дані імунограми та зниження цинку в сироватці крові (менше 8 мкмоль/л).

Цинктерал хворим з НП рекомендовано призначати в перші три дні від моменту захворювання. Використовується стандартна доза препарату. Дітям від 6 до 12 років по 1 таблетці 1-2 рази на день, від 13 до 18 років - по 1 таблетці 2-3 рази на день, залежно від віку, до чи після приймання їжі через 30 хвилин.

Тривалість терапії визначається загальним станом хворого і становить у середньому 14 днів у стаціонарі і після виписування хворого - 2 тижні.

Простий спосіб введення, відсутність небажаних реакцій або ускладнень, пов'язаних з його використанням, дозволяють рекомендувати його для широкого використання у лікуванні негоспітальних пневмоній у дітей шкільного віку.

## **СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Горбась В.А. Зрушення клітинного імунітету у дітей, хворих на негоспітальну пневмонію // XI Міжнар. конгрес.-Тернопіль, 2007.-108с.
2. Горбась В.А. Клініко-епідеміологічні особливості перебігу гострих пневмоній у дітей // Сучасні проблеми клінічної та теоретичної медицини: Збірник тез.-Суми, 2004.-45с.
3. Горбась В.А. Епідеміологічна характеристика гострих пневмоній // Наука і освіта: Збірник тез.- Дніпропетровськ, 2005.-С.56-57.
4. Горбась В.А. Антибактеріальна терапія гострої позалікарняної пневмонії у дітей // Досягнення сучасної медицини: Зб. тез.- Львів, 2005.-С.86-87.
5. Горбась В.А. Етіологія гострих позалікарняних пневмоній у дітей //Сучасні проблеми клінічної та теоретичної медицини: Зб. тез.-Суми, 2005.-56с.
6. Горбась В.А. Негоспітальні гострі пневмонії у дітей: клінічні особливості перебігу та діагностичні критерії // Вісник Сум ДУ.-2005.-№3 (75).-С.125-128.
7. Горбась В. Клініко-епідеміологічні особливості перебігу гострих пневмоній у дітей // IX Міжнар. конгрес.-Тернопіль, 2005.-86с.
8. Горбась В.А. Особливості імунного статусу дітей, хворих на пневмонію //ХИСТ.-2004.-Вип. 5.-С.16-17.
9. Горбась В.А. Особливості мінерального обміну у дітей з пневмоніями //IV Міжнар. конференція.- Ужгород, 2006.-С.121-122.
10. Горбась В.А. Порушення обміну цинку у дітей з негоспітальними гострими пневмоніями // X Міжнар. конгрес.- Тернопіль, 2006.-96с.
11. Горбась В.А. Залежність лейкоцитарних індексів інтоксикації від віку при негоспітальній гострій пневмонії у дітей // Проблеми медичної науки та освіти.-2006.-№3.-С.74-76.
12. Горбась В.А. Вміст сироваткового заліза крові у дітей шкільного віку, хворих на гостру пневмонію // Медицина третього тисячоліття: Збірник тез.-Харків, 2006.-С.78-79.
13. Горбась В.А. Стан гуморального імунітету у дітей шкільного віку з негоспітальними пневмоніями //Актуальні питання експериментальної та клінічної медицини: Збірник тез.-Суми, 2007.-С.126-127.

14. Горбась В.А., Сміян О.І., Бинда Т.П. Порівняльна характеристика перебігу позагоспітальних пневмоній у дітей різного віку // ПАГ.-2007.-№1.-С.34-36 (автором самостійно здійснено набір матеріалу, проведено статистичне оброблення, оформлено статтю до друку).
15. Горбась В.А., Місюра Н.В. Особливості клінічного перебігу негоспітальних пневмоній у дітей шкільного віку // Міжнар. конференція.-Суми, 2006.-С.78-79 (автором самостійно обрано напрямок дослідження, збір та аналіз матеріалу, проведено статистичне оброблення, підготовлено матеріал до друку).
16. Горбась В.А., Каплун І.Г. Значення лейкоцитарних індексів при гострій пневмонії у дітей // Міжнар. конференція.-Суми, 2006.-78с (автором самостійно вибрано напрямок дослідження, збір та аналіз матеріалу, проведено статистичну обробку, висновки і узагальнення матеріалу, підготовлено матеріал для друку).
17. Горбась В.А., Сміян О.І., Січненко П.І., Романюк О.К. Стан основних показників імунологічного статусу дітей з негоспітальними пневмоніями //Вісник СумДУ.-2007.-№1 (75).-С.105-114 (автором самостійно проведено збір матеріалу, здійснено пошук і аналіз літературних джерел, проведено статистичне оброблення, підготовлено матеріал до друку).
18. Сміян А.И., Бында Т.П., Горбась В.А. Современные взгляды на определение активности воспалительного процесса при внебольничной пневмонии у детей раннего возраста // Современная педиатрия.-2006.-№3(12).-С.76-78 (автором самостійно проведено аналіз матеріалу, статистичне оброблення, підготовлено матеріал до друку).
19. Сміян О.І., Горбась В.А. Значення мікроелементного дисбалансу у дитячому віці // Формування здоров'я дітей, підлітків та молоді в умовах навчального закладу.- Суми, 2006.-С.305-310 (автором самостійно проведено збір та аналіз матеріалу, проведено статистичне оброблення, підготовлено матеріал до друку).
20. Сміян О.І., Горбась В.А. Вміст цинку та міді у дітей з негоспітальними пневмоніями // Міжнар. конференція.- Суми, 2006.-С.77-78 (автором самостійно проведено збір та аналіз матеріалу, проведено статистичне оброблення, підготовлено матеріал до друку).
21. Сміян О.І., Горбась В.А., Січненко П.І., Бинда Т.П., Романюк О.К., Маркевич О.В. Досвід застосування препарату цинктерал у комплексному лікуванні дітей з негоспітальними пневмоніями // Матеріали IV Конгресу педіатрів України.-Київ, 2007.-С59-60 (автором самостійно проведено збір та аналіз матеріалу, проведено статистичне оброблення, підготовлено матеріал до друку).

## АНОТАЦІЯ

**Горбась В.А. Значення мікроелементного та імунного дисбалансу при різних клінічних формах негоспітальних пневмоній у дітей.- Рукопис. Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.10-педіатрія. – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, 2007.**

Дисертаційна робота присвячена питанням підвищення ефективності лікування дітей, хворих на негоспітальну пневмонію, на основі поглибленого вивчення патогенетичної ролі мікроелементів, цитокінів, клітинних і гуморальних механізмів у взаємозв'язку з клінічним перебігом захворювання, а також показниками мікроелементного складу, клітинної, гуморальної ланок імунітету та фагоцитозу.

Виявлено вірогідне зниження рівнів мікроелементів сироватки крові у період початкових проявів пневмонії та повільну нормалізацію в період реконвалесценції.

Запропоновано визначати рівні мікроелементів та цитокінів у сироватці крові у гострий період захворювання у дітей з негоспітальними пневмоніями як маркер запального процесу.

Запропоновано включення препарату цинку до комплексного лікування пневмоній, що сприятиме нормалізації імунологічних показників та мікроелементного дисбалансу сироватки крові.

**Ключові слова:** діти, негоспітальна пневмонія, мікроелементи, інтерлейкіни, клітинні і гуморальні ланки імунітету.

## **АННОТАЦІЯ**

**Горбась В.А. Значение микроэлементного и иммунного дисбаланса при различных клинических формах негоспитальных пневмоний у детей.- Рукопись. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10.–педиатрия.- Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, 2007.**

Диссертационная работа посвящена вопросам повышения эффективности лечения детей, больных негоспитальной пневмонией, путем углубленного изучения патогенетической роли микроэлементов, цитокинов, клеточных и гуморальных механизмов во взаимосвязи с клиническим течением заболевания, а также показателями микроэлементного состава сыворотки крови, клеточного и гуморального звена иммунитета и фагоцитоза у детей, больных негоспитальной пневмонией .

В работе было выявлено, что негоспитальные пневмонии среди детей школьного возраста чаще наблюдались в возрасте 6-12 лет. Основными



этиологическими возбудителями заболевания были: пневмококк (38,6%), гемофильная палочка (25,4%), микоплазмы (9,1%), золотистый стафилококк (6,1%). Клинические признаки заболевания наиболее часто проявлялись в виде катарального (84,5%), гипертермического (57,2%), интоксикационного синдромов (57,2%) и синдрома дыхательной недостаточности (48,4%).

Выявлено у детей с негоспитальными пневмониями дисбаланс уровней микроэлементов (Zn, Cu, Fe, Cr) сыворотки крови. Выраженность таких нарушений зависела главным образом от тяжести течения заболевания и в меньшей степени – от возраста ребенка. На высоте воспаления у детей с НП отмечали наиболее выраженный дефицит цинка ( $p < 0,001$ ). Нормализации выявленных нарушений обмена микроэлементного состава в период реконвалесценции не наступало практически для всех микроэлементов. Таковую прямопропорциональную зависимость дефицита микроэлементов от остроты воспалительного процесса и тяжести заболевания позволяет считать концентрацию цинка в сыворотке крови маркером воспалительного процесса при пневмониях. Также наблюдались нарушения иммунологического статуса (снижения содержания CD 3+, CD 4+, CD 8+, CD 16+, фагоцитарного числа и повышение концентрации CD 22+- лимфоцитов, Ig M, G, A и фагоцитарного индекса), которые зависели от остроты воспалительного процесса, тяжести заболевания.

Выявлено у детей с негоспитальными пневмониями изменения соотношения ИЛ-8/ИЛ-4 со значительным увеличением продукции противовоспалительного интерлейкина 8 в начале заболевания и уменьшение его продукции в конце заболевания. Такая зависимость позволяет считать уровни указанных цитокинов и их соотношения маркерами активности воспалительного процесса, что можно рекомендовать для мониторинга данных показателей для оценки эффективности и прогноза заболевания.

Предложено определять уровни микроэлементов и цитокинов в сыворотке крови в острый период заболевания у детей с негоспитальными пневмониями в качестве маркера воспалительного процесса. С целью оценки эффективности проведенной терапии и определения показателей к проведению корректирующей терапии у детей с НП целесообразным есть исследование циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови, показателей фагоцитоза и рекомендуется определение содержания популяций и субпопуляций лимфоцитов в крови, основных классов иммуноглобулинов.

Предложено включение препарата цинка в комплексное лечение пневмоний, что будет способствовать повышению эффективности лечения негоспитальных пневмоний у детей школьного возраста, нормализации иммунологических показателей и микроэлементного дисбаланса сыворотки крови. Показаниями к назначению препарата цинка в комплексную терапию при НП служат такие выраженные клинические симптомы, как интоксикация,

выраженный кашель разного характера, дыхательная недостаточность, наличие физикальных изменений в легких; и по возможности необходимо учитывать данные иммунограмм и снижение цинка в сыворотке крови менее 8 мкмоль/л.

**Ключевые слова:** дети, негоспитальная пневмония, микроэлементы, интерлейкины, клеточные и гуморальные звенья иммунитета.

## ANNOTATION

**Gorbas V.A. The value of microelement and immune disbalance at various clinical forms of inhospital pneumonias in children - The Manuscript. The dissertation on competition of a scientific degree of the candidate of medical sciences on a speciality 14.01.10. – pediatrics. – National Medical University named after O.O. Bogomoletc, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2007.**

Dissertational paper is devoted to questions of treatment efficiency rise of children sick with inhospital pneumonia, by way of profound studying of pathogenetic role of trace substances, cytokines, cellular and humoral mechanisms in interrelation with clinical current of disease, and also parameters of microelement structure, a cellular and humoral part of immunity and a phagocytosis.

Authentic depression of levels of blood serum trace substances during pneumonia initial displays and slow normalization in the convalescence period are revealed.

It is offered to define levels of trace substances and cytokines in blood serum during the acute period of disease in children with inhospital pneumonias, as a marker of inflammatory process.

Zincum preparation incorporation in complex treatment of pneumonias is offered that will promote normalization of immunologic parameters and microelement disbalance of blood serum.

**Key words:** children, inhospital pneumonia, trace substances, interlakens, cellular and humoral parts of immunity.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

НП – негоспітальна пневмонія

МЕ – мікроелементи

ЦК – циркулюючі імунні комплекси

ІЛ – інтерлейкіни

КГ – контрольна група

Ig G - імуноглобулін класу G  
Ig M - імуноглобулін класу M  
Ig A - імуноглобулін класу A  
ФІ – фагоцитарний індекс  
ФЧ – фагоцитарне число  
Zn – цинк  
Cu - мідь  
Cr - хром  
Fe - залізо

Підписано до друку 14.12.2007. Формат 60x90/16.  
Наклад 100 пр. Обл.-вид.арк.0,9.  
Замовлення № Ум.друк.арк. 1,1.

Папір офс.  
Гарнітура Times New  
Roman Суг.  
Друк офс.

Видавництво СумДУ. Свідоцтво № 2365 від 08.12.2005 р.  
40007, м. Суми, вул. Р.-Корсакова, 2.

Друкарня Сум ДУ, 40007, м. Суми, вул. Р.-Корсакова, 2.