

УДК 616.24 – 002 – 06: 616.155.194

Abstract

Vasylyshyn Kh.I. *,
Vysotsky I.Yu., Smiyan O.I.
Sumy State University,
2, Rymkogo-Korsakova street,
Sumy, 40007, Ukraine

THE RELATIONSHIP BETWEEN LEVELS OF CYTOKINES AND IRON-CONTAINING PROTEINS IN THE SERUM OF CHILDREN PEREDELKINO AGE, PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA ASSOCIATED WITH IRON DEFICIENCY ANEMIA

The aim of the research was to study the content of interleukin (IL) 4 and 8, transferrin and ferritin and their interrelations in the serum of toddlers with community-acquired pneumonia (CAP) associated with iron deficiency anemia (IDA), in the acute period.

We examined 55 children (aged 1–3 years), who were hospitalized with CAP. The patients were divided into two groups. 23 children with CAP without iron deficiency composed group 1. 32 patients with CAP associated with mild iron-deficiency anemia entered group 2. Serum cytokines (IL-4 and IL-8), transferrin and ferritin concentrations were measured by the ELISA using the test-systems. The evaluations were conducted during acute period (on 1st–3rd day after hospitalization). At onset of disease IL-8 and IL-4 concentrations increased in group I and group II. The content of transferrin decreased and the level of ferritin increased in group I. The level of transferrin increased and the content of ferritin decreased in group II. In I group was set a negative correlation of medium strength ferritin/IL-4 ($p < 0.01$), transferrin/IL-8 ($p < 0.05$) and positive correlation of medium strength ferritin/IL-8 ($p < 0.05$). In II group were found negative correlative relation of the average force between the concentrations of ferritin and IL-4 ($p < 0.01$), levels of ferritin and IL-8 ($p < 0.01$) and a positive correlative relationship between the content of transferrin and IL-4 ($p < 0.01$), IL-8 ($p < 0.05$).

Conclusion. The levels of cytokines and iron-containing proteins in the serum of children with CAP, are interrelated.

Key words: community-acquired pneumonia, interleukins, transferrin, ferritin.

Corresponding author: *kristinka-scorp@ukr.net

Резюме

Василишин Х.І.,
Висоцький І.Ю., Сміян О.І.
Сумський державний
університет,
вул. Римського-Корсакова, 2,
Суми, 40007, Україна

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ МІЖ РІВНЯМИ ЦИТОКІНІВ ТА ЗАЛІЗО-ВМІСНИХ ПРОТЕЇНІВ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ДІТЕЙ ПЕРЕДДОШКІЛЬНОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ, АСОЦІЙОВАНУ ІЗ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЮ АНЕМІЄЮ

Метою дослідження було вивчення вмісту інтерлейкінів (IL) 4 і 8, трансферину та феритину та їх взаємозв'язків у сироватці крові дітей переддошкільного віку, хворих на негоспітальну пневмонію (НП), асоційовану із залізодефіцитною анемією (ЗДА), у гострому періоді.

Обстежені 55 пацієнтів, хворих на НП, віком від одного до трьох років. У залежності від наявності ЗДА діти були розподілені на групи: I група – 23 хворих на НП без ЗДА; II група – 32 пацієнтів з НП із ЗДА легкого ступеня. Рівень залізовмісних протеїнів, ІЛ-4 та ІЛ-8 визначали в сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу на 1–3-ю добу після госпіталізації. Встановлено, що у гострому періоді НП у дітей I та II груп вміст прозапального ІЛ-8 та протизапального ІЛ-4 зростав. У хворих I групи відмічалось зменшення вмісту трансферину і зростання рівня феритину. У пацієнтів II групи діагностовано істотне збільшення вмісту трансферину та зменшення рівня феритину. У дітей I групи встановлена негативна кореляція середньої сили феритин/ІЛ-4 ($p < 0,01$), трансферин/ІЛ-8 ($p < 0,05$) і позитивна кореляція середньої сили феритин/ІЛ-8 ($p < 0,05$). У хворих II групи знайдені негативні корелятивні зв'язки середньої сили між вмістом феритину та ІЛ-4 ($p < 0,01$), рівнями феритину та ІЛ-8 ($p < 0,01$) та позитивні корелятивні зв'язки між вмістом трансферину та ІЛ-4 ($p < 0,01$), ІЛ-8 ($p < 0,05$). Зроблено висновок, що рівні цитокінів та залізовмісних протеїнів у сироватці крові дітей, хворих на НП, є взаємопов'язаними.

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, інтерлейкіни, трансферин, феритин.

Резюме

Василишин К.І.*,
Высоцкий И.Ю., Смиян А.И.
Сумский государственный
университет,
ул. Римского-Корсакова, 2,
Сумы, 40007, Украина

ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ УРОВНЯМИ ЦИТОКИНОВ И ЖЕЛЕЗОСОДЕРЖАЩИХ ПРОТЕИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ДЕТЕЙ ПЕРЕДДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА, БОЛЬНЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ

Целью исследования было изучение содержания интерлейкинов (ІЛ) 4 и 8, трансферрина и ферритина и их взаимосвязей в сыворотке крови детей переддошкольного возраста, больных внебольничной пневмонией (ВП), ассоциированной с железодефицитной анемией (ЖДА) в остром периоде. Обследовали 55 пациентов, больных ВП, в возрасте от одного до трех лет. В зависимости от наличия ЖДА дети были распределены на группы: I группа - 23 больных ВП без ЖДА; II группа - 32 пациента с ВП с ЖДА легкой степени. Уровень железосодержащих протеинов, ІЛ-4 и ІЛ-8 определяли в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа на 1-3-е сутки после госпитализации. Установлено, что в остром периоде ВП у детей I и II групп содержание провоспалительного ІЛ-8 и противовоспалительного ІЛ-4 увеличилось. У больных I группы отмечалось уменьшение содержания трансферрина и рост уровня ферритина. У пациентов II группы выявлено существенное увеличение содержания трансферрина и снижение уровня ферритина. У детей I группы установлена отрицательная корреляция средней силы ферритин/ІЛ-4 ($p < 0,01$), трансферин/ІЛ-8 ($p < 0,05$) и положительная корреляция средней силы ферритин/ІЛ-8 ($p < 0,05$). У больных II группы найдены отрицательные коррелятивные связи средней силы между содержанием ферритина и ІЛ-4 ($p < 0,01$), уровнями ферритина и ІЛ-8 ($p < 0,01$) и положительные коррелятивные связи между содержанием трансферрина и ІЛ-4 ($p < 0,01$), ІЛ-8 ($p < 0,05$). Сделан вывод,

что уровни цитокинов и железосодержащих протеинов в сыворотке крови детей, больных ВП, являются взаимосвязанными.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, интерлейкины, трансферин, ферритин.

Автор, відповідальний за листування: *kristinka-scorp@ukr.net

Вступ

Негоспітальна пневмонія (НП) у дітей переддошкільного віку є однією з актуальних проблем педіатрії з огляду на значну поширеність та тяжкість перебігу захворювання. На сьогодні, незважаючи на значні успіхи в лікуванні, пневмонія залишається, за даними ВООЗ, головною причиною дитячої смертності у світі. Щорічно вона забирає життя приблизно 1,4 мільйона дітей та є причиною 18 % усіх випадків дитячої смертності до п'ятирічного віку. Кожного року в усьому світі реєструється близько 155 мільйонів випадків захворювання на пневмонію в дитячій популяції. Показник летальності від даної патології серед дитячого населення нашої країни в середньому становить 13,1 на 10 тис., а захворюваність – від 4 до 20 випадків на 1000 дітей віком від 1 місяця до 15 років [1, 2, 3].

Одним із основних компонентів, що беруть участь у патогенезі бронхолегеневих захворювань, є стан імунної системи організму, оскільки саме через неї опосередковується дія інфекційного агента. Імунна відповідь організму – процес високоспецифічний, і його інтенсивність неспецифічно регулюється нейрогуморальним способом. Незаперечний вклад у забезпеченні та регуляції взаємозв'язків усіх імуннокомпетентних клітин у реалізації захисної реакції належить цитокінам, особливо співвідношенню їх опозиційних пулів. Тому однією із причин виникнення недостатності функції імунітету є порушення міжклітинної взаємодії імунної системи в результаті дисбалансу в цитокиновій системі [3–7].

Одним із важливих факторів, що бере участь практично у всіх процесах, пов'язаних із функціонуванням імунної системи, є вміст заліза в організмі. І з його метаболізмом пов'язані також протеїни феритин і трансферин, рівень яких порушується при залізодефіцитній анемії (ЗДА). Слід зазначити, що дані білки беруть участь у забезпеченні функціонування систем клітинного та гуморального імунітету, володіють цитотропними і цитотоксичними властивостями [8–15].

У відомій літературі не достатньо висвітлені взаємозв'язки між рівнями цитокинів та залізовмісних білків при НП, асоційованій із ЗДА. У

зв'язку з цим дослідження змін цитокинової системи, рівнів залізовмісних протеїнів та їх взаємозв'язків при даній патології є актуальним.

Метою роботи було вивчення вмісту інтерлейкінів (ІЛ) 4 і 8, трансферину та феритину та їх взаємозв'язків у сироватці крові дітей переддошкільного віку, хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану із залізодефіцитною анемією, у гострому періоді.

Матеріали та методи

Під спостереженням знаходилися 55 пацієнтів, хворих на НП, віком від одного до трьох років, які перебували на стаціонарному лікуванні в інфекційному відділенні №1 КУ «Сумської міської дитячої клінічної лікарні Св. Зінаїди» за період з 2011 по 2013 роки. У залежності від наявності ЗДА діти розподілені на групи: I група – хворі на НП без ЗДА; II група – пацієнти з НП із ЗДА легкого ступеня. I групу склали 23 хворих, II групу – 32 дитини.

До групи контролю ввійшли 19 практично здорових дітей переддошкільного віку.

Діагноз пневмонії верифікувався на основі скарг батьків хворих дітей, даних анамнезу, об'єктивних симптомів, даних лабораторних та інструментальних методів дослідження згідно Наказу МОЗ України про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «дитяча пульмонологія» від 13.01.2005 р. № 18. Ступінь залізодефіцитної анемії оцінювали у відповідності до рівня гемоглобіну згідно Протоколу лікування залізодефіцитної анемії у дітей (Наказ МОЗ України від 10.01.2005 №9).

Рівень залізовмісних протеїнів, ІЛ-4 та ІЛ-8 визначали в сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу на 1–3-ю добу після госпіталізації [16].

Статистична обробка отриманих результатів проводилась за допомогою стандартної статистичної комп'ютерної програми „Microsoft Excel”, адаптованої до медико-біологічних досліджень із використанням критерію Стьюдента (t) для оцінки достовірності різниці абсолютних значень середніх величин та обчислення коефіцієнта парної кореляції Пірсона (r). При $t = 1,96$, $p < 0,05$ – різниця між показниками значима.



Результати та їх обговорення

Результати проведених досліджень показали, що у дітей переддошкільного віку, хворих на негоспітальну пневмонію як на фоні залізодефі-

цитної анемії, так і без наявної анемії відмічались порушення рівнів про- та протизапальних інтерлейкінів, феритину і трансферину (табл. 1).

Таблиця 1

Вміст ІЛ-4, ІЛ-8, трансферину і феритину у дітей переддошкільного віку, хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану із залізодефіцитною анемією, у гострому періоді, М±m

	ІЛ-4, пг/мл	ІЛ-8, пг/мл	Трансферин, мг/дл	Феритин, нг/мл
Контрольна група (n=19)	22,44±1,61	0,21±0,03	278,24±11,37	58,25±5,19
I група (n=22)	100,75±6,01 P ₁₋₂ <0,001	48,95±10,18 P ₁₋₂ <0,001	139,17±16,93 P ₁₋₂ <0,001	121,50±7,50 P ₁₋₂ <0,001
II група (n=32)	122,26±6,29 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ <0,05	73,92±6,79 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ <0,05	311,09±11,37 P ₁₋₃ <0,05 P ₂₋₃ <0,001	19,95±1,45 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ <0,001

Примітки: P₁₋₂ – різниця між показниками дітей групи контролю та I групи; P₁₋₃ – різниця між показниками дітей групи контролю та II групи; P₂₋₃ – різниця між показниками дітей I групи та II групи.

При аналізі вмісту ІЛ-4 у пацієнтів I групи на початку захворювання встановлено достовірне його збільшення щодо показника дітей групи контролю ((100,75 ± 6,01) пг/мл; (22,44 ± 1,61) пг/мл відповідно; p < 0,001). Рівень ІЛ-8 у хворих цієї підгрупи також вірогідно підвищувався ((48,95 ± 10,18) пг/мл і (0,21 ± 0,03) пг/мл; p < 0,001). Вміст сироваткового трансферину (СТф) у дітей I групи на початку захворювання був достовірно нижчим відносно показника дітей групи контролю ((139,17 ± 16,93) мг/дл і (278,24 ± 11,37) мг/дл відповідно; p < 0,001), тоді як рівень сироваткового феритину (СФ) – вірогідно вищим ((121,50 ± 7,50) нг/мл; (58,25 ± 5,19) нг/мл; p < 0,001)).

У хворих II групи відмічалось зростання рівня ІЛ-8 проти показників у практично здорових дітей ((73,92 ± 6,79) пг/мл; (0,21 ± 0,03) пг/мл; p < 0,001) і пацієнтів I групи ((48,95 ± 10,18)

пг/мл; p < 0,05). Вміст ІЛ-4 у хворих II групи також підвищувався відносно показників у дітей контрольної групи ((122,26 ± 6,29) пг/мл; (22,44 ± 1,61) пг/мл; p < 0,001) та I групи ((100,75 ± 6,01) пг/мл; p < 0,05). У пацієнтів даної групи спостерігалось зростання рівня СТф проти показників практично здорових дітей ((311,09 ± 11,37) мг/дл; (278,24 ± 11,37) мг/дл; p < 0,05) та хворих I групи (139,17 ± 16,93) мг/дл; p < 0,001). Поряд із тим, рівень СФ у дітей II групи знижувався відносно показників дітей контрольної ((19,95 ± 1,45) нг/мл; (58,25 ± 5,19) нг/мл; p < 0,001)) та I групи (121,50 ± 7,50) нг/мл; p < 0,001).

Для визначення зв'язку між вмістом залізовмісних протеїнів та цитокінів, нами проведений аналіз корелятивних зв'язків між концентраціями в сироватці крові трансферину, феритину та ІЛ-4, ІЛ-8 (табл.2).

Таблиця 2

Кореляційні зв'язки між рівнями трансферину, феритину та інтерлейкінів 4 і 8 у сироватці крові дітей переддошкільного віку, хворих на негоспітальну пневмонію

Показник	I група	II група
Феритин/ІЛ-4	-0,5652**	-0,5359**
Феритин/ІЛ-8	0,5202*	-0,5271**
Трансферин/ІЛ-4	-0,3195	0,5643**
Трансферин/ІЛ-8	-0,4804*	0,4444*

Примітка. Достовірність відмінностей між показниками вмісту трансферину, феритину та показниками рівнів інтерлейкінів 4 і 8: * – p < 0,05, ** – p < 0,01.



Так, у дітей І групи знайдені негативні корелятивні зв'язки середньої сили між рівнями феритину та ІЛ-4 ($r = -0,5652$, $p < 0,01$), вмістом трансферину та ІЛ-8 ($r = -0,4804$, $p < 0,05$) і позитивна кореляція середньої сили феритин/ІЛ-8 ($r = 0,5202$, $p < 0,05$).

У хворих ІІ групи встановлена негативна кореляція середньої сили феритин/ІЛ-4 ($r = -0,5359$, $p < 0,01$), феритин/ІЛ-8 ($r = -0,5271$, $p < 0,01$) та позитивні корелятивні зв'язки між вмістом трансферину та ІЛ-4 ($r = 0,5643$, $p < 0,01$), ІЛ-8 ($r = 0,4444$, $p < 0,05$).

У період гострого запального процесу виявлені зміни рівнів залізовмісних протеїнів у дітей, хворих на НП без ЗДА, будучи білками гострої фази, можливо, пов'язані з протекторними особливостями впливу цитокінів на транспорт заліза, знижуючи біодоступність металу для патогенних мікроорганізмів у організмі, шляхом зменшення числа трансферинових рецепторів на поверхні клітини та збільшення синтезу феритину для більш інтенсивного депонування залі-

за. Поряд із тим, у випадку дефіциту заліза у хворих на НП із ЗДА відбуваються зворотні процеси: виснажуються запаси феритину і підвищується синтез трансферину для збільшення лабільного пулу заліза у сироватці крові [10, 11, 12, 15, 17].

У гострому періоді захворювання діагностовано збільшення рівня прозапального ІЛ-8, що, можливо, є проявом реакції клітин моноцитарно-макрофагальної ланки на антигенний подразник. У той самий час, зростання вмісту ІЛ-4 свідчить про паралельну активацію протизапальних механізмів захисту організму. Тоді як виявлена істотно висока продукція інтерлейкінів у дітей, хворих на НП із ЗДА, у порівнянні з показниками пацієнтів із НП без ЗДА може свідчити про вплив ЗДА на інтенсивність та вираженість інфекційного процесу в організмі. Також це дає підстави розглядати зміни рівнів ІЛ-8 та ІЛ-4 як маркерів активності запальної реакції у дитячому організмі [5–7].

Висновки

1. У гострому періоді негоспітальної пневмонії у дітей переддошкільного віку встановлено підвищення вмісту прозапального ІЛ-8 та протизапального ІЛ-4 в усіх пацієнтів. Слід зазначити, у хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану із залізодефіцитною анемією рівні даних інтерлейкінів були достовірно вищими порівняно з відповідними показниками дітей, хворих на негоспітальну пневмонію без залізодефіцитної анемії ($p < 0,05$).

2. Гострий період негоспітальної пневмонії у дітей переддошкільного віку без наявної залізодефіцитної анемії характеризувався зменшенням вмісту трансферину і зростанням рівня феритину. Поряд із тим, у пацієнтів, хворих на

негоспітальну пневмонію, асоційовану із залізодефіцитною анемією відмічалось істотне збільшення вмісту трансферину та зменшення рівня феритину.

3. У дітей, хворих на негоспітальну пневмонію без анемії встановлена негативна кореляція середньої сили феритин/ІЛ-4 ($p < 0,01$), трансферин/ІЛ-8 ($p < 0,05$) і позитивна кореляція середньої сили феритин/ІЛ-8 ($p < 0,05$). У хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану із залізодефіцитною анемією, знайдені негативні корелятивні зв'язки середньої сили між вмістом феритину та ІЛ-4 ($p < 0,01$), рівнями феритину та ІЛ-8 ($p < 0,01$) та позитивні корелятивні зв'язки між вмістом трансферину та ІЛ-4 ($p < 0,01$), ІЛ-8 ($p < 0,05$).

References (список літератури)

1. Досвід застосування препарату цефодокс у комплексній терапії позалікарняної пневмонії у дітей різних вікових груп / Ю. В. Марушко, Г. Г. Шеф, О. С. Мовчан, Н. А. Зелена // Здоров'є ребенка. – 2013. – № 1(44). – С. 103–108.
2. Крамарев С. А. Место азитромицина в лечебнии внебольничной пневмонии у детей / С. А. Крамарев // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2014. – Т5(1). – С. 52–57.

3. Каспрук Н. А. Фактори і механізми неспецифічного протиінфекційного захисту організму хворих на негоспітальну пневмонію / Н. А. Каспрук, Л. І. Сидорчук // Буковинський медичний вісник. – 2013. – Т. 17, № 4. – С. 62–66.
4. Кучеренко О. О. Імунний статус дітей хворих на пневмонії / О. О. Кучеренко // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. – 2013. – Т. 1, № 2. – С. 185–190.
5. Булат Л. М. Характеристика показателів цитокінового статусу при внегоспітальної пневмонії у дітей першого года жизни, рож-



- денных с очень низкой массой тела / Л. М. Булат, В. С. Олейник // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2013. – № 4(2). – С. 17–22.
6. Галимова Л. Ф. Цитоморфологическая характеристика и цитокиновый профиль индуцированной мокроты и назального секрета у детей с внебольничной пневмонией и острым бронхитом / Л. Ф. Галимова, О. И. Пикуза, Е. В. Агафонова // Казанский медицинский журнал. – 2012. – № 5. – С. 783–787.
7. Симбирцев А. С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека / А. С. Симбирцев // Медицинский академический журнал. – 2013. – № 3. – С. 18–41.
8. Алифанова С. Железодефицитная анемия у детей раннего возраста / С. Алифанова // Гематология. – 2010. – №9 (18). – С. 6–9.
9. Марушко Ю. В. Мікроелементи та стан імунітету в дітей / Ю. В. Марушко // Актуальна інфектологія. – 2013. – №1(1). – С. 74–79.
10. Бойко Т. Й. Особливості змін імунологічних показників у хворих на хронічні запальні захворювання кишечника з анемічним синдромом / Т. Й. Бойко, С. Ю. Єгорова, О. В. Сорочан // Гастроентерологія. – 2013. – № 2 (48). – С. 77–80.
11. Особенности обмена железа при железодефицитной анемии и анемии хронических заболеваний / Е. В. Сморгалова, Л. Ф. Азнабаева, В. И. Никуличева и др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – № 7. – С. 30–32.
12. Пашкина И. В. О возможности использования растворимых рецепторов трансферина для скрининга железодефицитных состояний у детей / И. В. Пашкина, С. Н. Суплютов // Поликлиника. – 2013. – № 3. – С. 57–58.
13. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload / Y. Kohgo, K. Ikuta, T. Ohtake et al. // Int J Hematol. – 2008. – № 88(1). – P. 771–775.
14. Cherayil B. J. Iron and immunity: immunological consequences of iron deficiency and overload / B. J. Cherayil // Arch Immunol Ther Exp (Warsz). – 2010. – № 58(6). – P. 407–415.
15. Oustamanolakis P. Diagnosing anemia in inflammatory bowel disease: beyond the established markers / P. Oustamanolakis, I. E. Koutroubakis, E. A. Kouroumalis // JCC. – 2011. – № 5(5). – P. 381–391.
16. Кондратьева І. А. Практикум з імунології: Навчальний посібник [для ВНЗ] / І. А. Кондратьєва. – Академія, 2004 р. – 159 с.
17. Захидова К. Х. Взаимосвязь между концентрацией патологических цитокинов и эритропоэтина у больных хронической сердечной недостаточностью с анемическим синдромом / К. Х. Захидова // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2014. – № 1. – С. 32–37.

(received 17.03.2015, published online 30.06.2015)

(отримано 17.03.2015, опубліковано 30.06.2015)

