BG Pulse Journal USA
ISSN:1947-2536 http://www.bgpulseusa.com/index.php/bg
BG PULSE JOURNAL

УДК:616.24-002—53.3

CYTOKINE PROFILE OF CHILDREN UNDER ONE YEAR OF AGE WITH PNEUMONIA

Ganiev A. G., Abdurakhmanov I. T., Aripova N. K., Oripova Sh. B.
Hospital and Outpatient Pediatrics
Andijan Branch of Kokand University Andijan, Uzbekistan
Doi: https://doi.org/10.5281/zenodo.23637256

Abstract. The study involved 63 children with an established diagnosis of pneumonia (the main group - 42 children under one year - complicated pneumonia, the comparison group - 21 children under one year with uncomplicated pneumonia). Hypersecretion of the studied cytokines was established in patients of both groups. TNF-α helps the body fight infection, which is observed in the group of children with pneumonia without complications. Excessive production of TNF-α in children with complicated pneumonia can lead to negative effects, such as increased vascular permeability, which can cause pulmonary edema and hemorrhage.

Key words. immunity, pneumonia, children, cytokines.

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ДО ОДНОГО ГОДА С ПНЕВМОНИЕЙ

Аннотация. В исследовании участвовали 63 ребенка с установленным диагнозом пневмония (основная группа - 42 дети до одного года - осложненная пневмония, группа сравнения - 21 дети до одного года с неосложненной пневмонией). Установлена гиперсекреция изученных цитокинов у пациентов обеих групп.TNF-α содействует борьбе организма с инфекцией, что наблюдается в группе детей с пневмония без осложнения. Избыточная продукция TNF-α у детей с осложненной пневмонией может привести к негативным эффектам, таким как повышенная проницаемость сосудов, что может вызвать отек легких и кровоизлияния.

Ключевые слова: иммунитет, пневмония, дети, цитокины.

Пневмония (ПН) является достаточно распространенным заболеванием органов дыхания. С каждым столетием течение данного заболевания усугубляется, так как появляются все больше новых штаммов вирулентных микроорганизмов, являющихся возбудителями пневмонии. Действие антибиотиков слабеет, летальность заболевания увеличивается. В Узбекистане ежегодно отмечается около 1,1 млн случаев пневмоний [3,4]. Число больных с осложненным течением болезни растет из-за недостаточной оценки тяжести состояния больного. Количество больных пневмонией остается одной из главных проблем в нашей стране [1,2,7,8,13].

Следовательно, изучение этиологической структуры, особенностей течения, клиники и лечения пневмоний у детей в современных условиях представляет большую теоретическую и практическую актуальность [9,10].

Центральная роль в регуляции иммунного ответа организма на внедрение патогенной флоры принадлежит цитокинам, стимулирующим местную защитную воспалительную реакцию с продукцией медиаторов воспаления. При их гиперпродукции развивается каскадная системная воспалительная реакция вплоть до инфекционно-токсического шока, сепсиса, усиления прокоагулянтной активности и полиорганных дисфункций [6,11,13].

Течение пневмонии зависит от концентрации и соотношения про- и противовоспалительных цитокинов. Их высокий уровень может соответствовать тяжелому течению пневмонии [1,2,9].

Не смотря на множество проведенных работ и исследований, иммунный ответ, в том числе и цитокиновый профиль у детей до года, при осложненной пневмонии остаётся нераскрытым и данный процесс еще предстоит полностью выяснить. Вместе с тем, характер нарушений иммунитета на отдельных этапах воспалительного процесса изучены недостаточно полно и трактуются неоднозначно. Поэтому, представляет интерес изучение цитокинов, так как ими регулируется сила, продолжительность иммунного ответа и характер воспалительного процесса, обеспечивающий позитивную и негативную иммунорегуляцию.

На основании вышесказанного **целью** настоящего исследования явилось изучение некоторых ключевых про- и противовоспалительных медиаторов иммунного ответа у детей до года с различным течением пневмонии.

Материал и методы. В настоящее исследование были включены 63 ребенка с установленным диагнозом пневмония, из которых 42 дети до одного года с диагнозом осложненная пневмония, находящиеся в реанимационном отделении составили основную группу, 21 дети до одного гожа с неосложненной пневмонией составил группу сравнения. 22 практически здоровых ребенка составили контрольную группу.В исследовании участвовали дети в возрасте от 3 до 12 месяцев.

Иммунологические исследования у обследуемых малышей проводились в лаборатории иммунорегуляции Института иммунологии и геномики человека АН РУз.

Концентрацию провоспалительного фактора некроза опухолей альфа (TNF-α) и противовоспалительного интерлейкина - 10(IL-10)в сыворотке периферической крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем АО «ВЕКТОР-БЕСТ» (Россия, Новосибирск). Количественную оценку результатов проводили методом построения калибровочной кривой, отражающей зависимость оптической плотности от концентрации для стандартного антигена и позволяющих сравнение с ним исследуемых образцов.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием компьютерной программы «Statistica 6.0».

Данные были статистически обработаны с использованием обычных подходов, результаты представлены как выборочное среднее (M) и стандартная ошибка среднего (m); медиана (Me), характеризующая центральную тенденцию, и верхний и нижнего квартили, характеризующие разброс значений показателя у 50% респондентов (Q1—Q3), где Q1 — 25% перцентиль, Me – 50% процентиль, Q3 — 75% процентиль. Достоверность различий средних величин (P) сравниваемых показателей оценивали по критерию Стьюдента (t).

Результаты и их обсуждения. Одной из ведущих причин осложненного и затяжного течения пневмонии в настоящее время является изменение иммунологической реактивности организма [7].Иммунный ответ при осложненной пневмонии у детей до года представляет сложную исследовательскую проблему.

Как известно, организация иммунной системы подвергается возрастным изменениям. **Критические периоды развития иммунобиологической реактивности** (верстовые столбы) - представляют собой периоды, во время которых воздействие антигенов может вызывать непропорциональный или даже парадоксальный ответ иммунной системы. Этот ответ может быть либо недостаточным для эффективной защиты (гипо- или анергичным), либо чрезмерным (гиперэргичным). Выбранный контингент детей (от 3 до 12 месяцев) в настоящем исследовании соответствует **второму критическому периоду** становления иммунной системы.

Литературные данные свидетельствуют о множестве факторов, которые делают исследования иммунного ответа при осложненной пневмонии у детей до года сложными. **Во-первых**, в этой возрастной группе иммунологические механизмы еще только формируются, и их работа может сильно отличаться от иммунного ответа у взрослых или детей старшего возраста. **Во-вторых**, пневмония может быть вызвана различными патогенами, такими как бактерии, вирусы или грибы, что дополнительно усложняет изучение иммунного ответа.

При заболеваниях легких цитокины вовлекаются в инфекционно-воспалительный процесс на уровне собственно иммунных механизмов и эффекторного звена, во многом определяя направление, тяжесть и исход патологического процесса [10].

В контексте пневмонии цитокины выполняют несколько ключевых функций— это медиаторы воспаления, регуляция иммунного ответа, привлечение и активация иммунных клеток, факторы роста и регенерации, иммунорегуляция.

Таблица 1.

Уровень сывороточных цитокинов у обследованных больных детей с пневмонией

Показатель	M±m, пг/мл	Me [Q1; Q3]	Min, пг/мл	Max, пг/мл
Контрольная группа, n=22				
TNF-α	10,56±0,34	10,60 [9,45; 11,77]	7,48	13,20
IL-10	5,36±0,42	5,65 [3,33; 7,12]	2,41	8,20
С осложненной пневмонией, n=42				
TNF-α	49,24±1,61***	49,20 [40,15; 54,77]	31,20	69,51
IL-10	37,16±1,16***	37,21 [31,40; 41,30]	21,95	49,11
С пневмонией без осложенения, n=21				
TNF-α	32,63±1,47***	31,90 [27,83; 34,71]	24,90	51,22
IL-10	16,70±1,03***	15,30 [12,40; 21,34]	10,22	25,31

Примечание: * - достоверно по сравнению с данными контрольной группы (* - P<0,05, ** - P<0,01,* - P<0,001). Me – медиана, Q1(процентиль) –25%, Q3 (процентиль) – 75%.**

Необходимо отметить, что первоначально все дети, участвующие в иммунологических исследованиях были разделены на группы от 3 до 6 месяцев и от 6 до 12 месяцев. Однако в ходе исследований полученные результаты не показали значимых различий, поэтому все дети основной и группы сравнения были объединены в соответствующем порядке в выше указанных группировках от 3 до 12 месяцев.

Полученные результаты приведены в таблице 1. **Фактор некроза опухоли альфа(ФНОα/TNFα)** — провоспалительный цитокин с широким спектром активности. Биологические эффекты TNFα зависят от его концентрации. Основные продуценты TNFα — моноциты и макрофаги. Его секретируют также нейтрофилы, эндотелиальные и эпителиальные клетки, эозинофилы, тучные клетки, В- и Т-лимфоциты при их вовлечении в воспалительный процесс [12].

TNF-α является мощным плейотропнымпровоспалительным цитокином, продуцируемым в основном активированными макрофагами, лимфоцитами и эндотелиальными клетками [11]. Высокий уровень циркулирующего TNF-α связан с токсическим шоком, вызванным эндотоксинами [13].

Анализ сывороточного уровня TNF-α приведенный на табл.1. установил достоверно повышенное содержание кахексина во всех группах детей с ПН по сравнению с контрольными значениями. Так, синтез в группе малышей с ПН без осложнения был повышен в 3 раза со средним значением 32,63±1,47 пг/мл (P<0,001), в группе детей с осложненной ПН почти в 3,7 раза, что в среднем составил 49,24±1,61 пг/мл (P<0,001), тогда как в группе практически здоровых малышей данный показатель составил 10,56±0,34 пг/мл.

Полученные результаты, свидетельствуют о функциональной двугранности TNF-α. В острой ситуации, такой как пневмония, локальная продукция TNF-α имеет положительный эффект, которая заключается в способствовании увеличения экспрессии молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток сосудов. Это, в свою очередь, облегчает миграцию иммунных клеток, таких как нейтрофилы и макрофаги, к местам инфекции. Таким образом, TNF-α содействует борьбе организма с инфекцией, что наблюдается в группе детей с ПН без осложнения. Однако, системное или длительное повышение уровня TNF-α может быть вредным. Избыточная продукция TNF-α может привести к негативным эффектам, таким как повышенная проницаемость сосудов, что может вызвать отек легких и кровоизлияния. Это может привести к развитию шокоподобного состояния, которое, в свою очередь, может ухудшить состояние больного что наблюдалось в нашем исследовании у малышей с осложненной ПН.

Противовоспалительные цитокины играют важную роль в регуляции воспалительного ответа при пневмонии, помогают уравновесить иммунный ответ, предотвращая чрезмерное воспаление, которое может привести к тканевому повреждению и осложнениям. Они действуют в комплексе с провоспалительными цитокинами, чтобы поддержать баланс и ограничить патологическое воспаление. В контексте пневмонии у детей и взрослых, правильное функционирование и балансировка противовоспалительных и провоспалительных цитокинов имеют важное значение для успешного преодоления инфекции и минимизации вреда для организма.

Интерлейкин-10 (ИЛ-10/IL-10)основными источниками IL-10являются Т-хелперные клетки, моноциты, макрофаги и дендритные клетки, однако множество типов иммунных эффекторных клеток способны продуцировать IL-10в определенных контекстах, включая В-клетки, цитотоксические Т-клетки, NK-клетки, тучные клетки. клетки и гранулоциты, такие как нейтрофилы и эозинофилы [6,7,9]. Кроме того, неиммунныеэффекторные типы, такие

как эпителиальные клетки и кератиноциты, также способны продуцировать IL-10 в ответ на инфекцию или повреждение ткани, а также опухолевые клетки [5].

IL-10**с**читается одним из наиболее мощных противовоспалительных цитокинов, предотвращающий чрезмерную воспалительную реакцию, что может способствовать уменьшению тканевого повреждения, поэтому, следующим этапом иммунологических исследований было изучение сывороточной концентрации этого цитокина в сравнительном аспекте у обследованных детей с пневмонией с осложнением и без.Полученные результаты приведены в табл.1.

Оценка содержания IL-10 в сыворотке периферической крови в группах обследованных малышей с ПН выявила значимые показатели, по сравнению с детьми контрольной группы. Так, уровень изученного противовоспалительного цитокина в группе детей с ПН без осложнения был повышен в 3,1 раза со средним значением 16,70±1,03 пг/мл ($P<0,001$), в группе малышей с осложненной ПН в 3,5 раза, со средним значением 37,16±1,16 пг/мл ($P<0,001$) против контрольных показателей 5,36±0,42 пг/мл.

Согласно механизму, повышение уровня IL-10 при пневмонии у всех обследованных детей может быть обусловлено несколькими факторами, связанными с иммунным ответом на инфекцию и воспаление. Это **модуляция воспалительного ответа**, подавлением воспалительного ответа, уменьшая продукцию провоспалительных цитокинов и предотвращая тканевое повреждение; **ограничение иммунного ответа**, подавление активации иммунных клеток, предотвращая распространение воспаления в легких и других органах; **ремоделирование тканей**, поддерживая процессы регенерации, участвуя в восстановлении поврежденных тканей, а также **поддержание иммунного гомеостаза**.

Делая вывод, мы предполагаем, что повышение уровня IL-10 при пневмонии с осложнением и без, у обследованных детей является частью сложного иммунного ответа, нацеленного на управление воспалением и ограничение тканевого повреждения. Вероятно, это может быть одним из компенсационных механизмов, позволяющих организму справиться с инфекцией и восстановить нормальное состояние после заболевания.

Заключение. Понимание иммунного ответа при осложненной пневмонии у детей до года имеет огромное значение для разработки эффективных методов лечения и профилактики, что требует продолжение исследований, включая клинические исследования, анализ иммунологических механизмов и молекулярных путей, а также использование современных методов биотехнологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абатуров А.Е., Никулина А.А. Развитие иммунного ответа при пневмонии, вызванной Pseudomonasaeruginosa // Семейная медицина. 2016. № 6. URI: http://repo.dma.dp.ua/id/eprint/1340 (дата обращения: 16.01.2017).
2. Бугрым Н.В. Особенности клеточного и гуморального иммунитета у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию: автореф. дис. … канд. мед. наук. Воронеж, 2011. 145 с.
3. Ганиев А.Г. Анализ течения внебольничной пневмонии у детей в Андижане Международный научный журнал «Новости образования: исследования в XXI веке» №. 15(100), часть 2 Ноябрь 2023. Статьи 109-111.

4. Ганиев А.Г., Арифходжаев А.Т. Клинико-этиологическая характеристика внебольничной острой пневмонии у детей до года и ее лечение Журнал инноваций в научных и учебно-методических исследованиях том №6. 5. стр. 875-881
5. Геппе Н.А., Розинова Н.Н., Волков И.К., Мизерницкий Ю.Л. Рабочая классификация основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей // Практическая медицина. 2010. № 6. С. 93–97
6. Зинина Е.П., Царенко С.В., Логунов Д.Ю., Тухватулин А.И., Бабаянц А.В., Аврамов А.А. Роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при бактериальной пневмонии // Вестник интенсивной терапии 2021 № 1. URL:https://intensive-care.ru/en/the-role-of-proinflammatoryand-anti-inflammatory-cytokines-in-bacterial-pneumonia-review DOI: 10.21320/1818-474X-2021-1-77-89
7. Караулов А.В. Иммунология внебольничных пневмоний // Пневмония / Под ред. А.Г. Чучалина, А.И. Синопальникова, Н.Е. Чернеховской. – М.: Экономика и информатика, 2002. – С. 67-93
8. Каримжонов И.А.,Ғозиева А.С.,Тогаев М.К. Внебольничная пневмония у детей(Литаратурнқй обзор) “Евроазиятский журнал медицинских и естественных наук,2023;(Part) 34-41.
9. Касохов Т.Б., Цораева З.А., Мерденова З.С., Цораева Л.К., Шляйхер А.Н., Касохова В.В., Мазур А.И. Показатели иммунного статуса у новорожденных недоношенных детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 2. URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=24370 (дата обращения: 22.03.2022).
10. Рагимова Н.Д. Комплексная оценка состояния недоношенных детей с перинатальной инфекцией // Современные проблемы науки и образования. 2019. № 4. URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=28998 (датаобращения: 26.01.2022).
11. Тсёлкин Е.В,Лавренева Д.С.,Кривицкая Л.В.,.С.,Кривицкая Л.В., «Пневмония у детей первого годе жизни».Международный научный журнал Вестник науки.2023.№1(58).с:297-302.
12. Ouyang W, Rutz S, Crellin NK, Valdez PA, Hymowitz SG. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. AnnuRevImmunol. 2011 Apr23; 29:71–109. [PubMed] [Google Scholar]
13. Rita de C.C.M. de B., Norma L.S., Leuridan C.T., Carlos F.L., Jaílson de B.C., Giselia A.P. da S. The balance between the serum levels of IL-6 and IL-10 cytokines discriminates mild and severe acute pneumonia. BMC Pulmonary Medicine. Letters. 2016. Vol. 16. No. 170.