

УДК: 616.24-002.1-036.17-085.276.4

## Прогнозування перебігу та оцінка ефективності лікування негоспітальної пневмонії на фоні анемічного синдрому шляхом аналізу показників рівнів TNF- $\alpha$ у бронхоальвеолярному вмісті.

М.П. Стовбан, М.М. Островський

*Івано-Франківський національний медичний університет.***Ключові слова:** негоспітальна пневмонія, анемічний синдром, TNF- $\alpha$ .

Незважаючи на те, що пневмонія відома ще з глибокої давнини, у XXI столітті ця патологія все ще залишається недостатньо вивченою проблемою. І досі, як показує світова медична практика, діагностика та лікування негоспітальної пневмонії не досконалі, що не задовольняє потреби практичних лікарів та пацієнтів. Наша країна у цьому відношенні не є винятком. У загальній структурі захворювань в Україні інфекційні хвороби становлять 60-70%. В першу чергу це респіраторні захворювання [1-2]. Пневмонія відноситься до одного з найрозповсюджених захворювань органів дихання. Вона є медико-соціальною проблемою, в першу чергу — за показниками інвалідизації і смертності, а також – значними економічними втратами внаслідок цього захворювання, що в свою чергу, зумовлює необхідність подальшого вивчення особливостей негоспітальної пневмонії та питань раціональної антибіотикотерапії даного захворювання [2-4]. В той же час питанням клінічного перебігу, диференціального діагнозу пневмонії із сидромосхідними захворюваннями у хворих різного віку не приділяється достатньої уваги [5], зокрема це стосується анемічного синдрому, який виникає внаслідок підвищеної реалізації іонів заліза [6-7]. Відомо, що залізо забезпечує нормальне функціонування імунної системи, посилює антитілоутворення, фагоцитарну активність лейкоцитів, збільшує рівень комплімента і гемолізіна [6, 8, 9-10, 17]. Ми підтримуємо думку Т.М.Юріної, Т.А. Купріянової та співавторів (2002), що сидеропенія призводить до різкого пригнічення імунної відповіді, а саме, зменшення кількості Т-лімфоцитів, порушення їх здатності до бласттрансформації, Т- і В- клітинної взаємодії, продукції інтерлейкінів, зменшення синтезу ДНК в лімфоцитах [11-12]. Хоча в цілому вміст сироваткових імуноглобулінів при дефіциті заліза не порушується, проте спотворюється синтез секреторного компоненту IgA в слизових оболонках, в результаті чого страждає їх бар'єрна функція [9, 11-12]. В зв'язку з цим, при гіпосидеремії має місце порушення слизового бар'єра та мукоциліарного транспорту як механізму видалення бактеріальних агентів в зовнішнє середовище з бронхо-легеневої системи, що створює сприятливі умови для тривалої персистенції збудників, переактивації макрофагальної ланки, а як наслідок сприяє обтяженню перебігу захворювання [6, 13]. Що, в свою чергу, за твердженням Колчинская А. З., призводить до респіраторної гіпоксії, як різновиду гіпоксичної гіпоксії [14], яка виникає при даній недозі. У перебігу негоспітальної пневмонії на фоні анемічного синдрому знаходять віддзеркалення ті ж процеси, котрі характерні для будь-якого запалення, проте через особливу будову легеневої тканини вони набувають своєрідного перебігу [15]. У розвитку системного запалення центральне місце належить цитокінам, синтез яких при інфекційному процесі відбувається як реакція на зовнішній стимул. На початкових етапах утворення цитокінів (переважно моноцитарно-макрофагальної системою) носить локальний характер і обмежується первинним інфекційним вогнищем [16] із вираженою перевагою місцевої запальної реакції над системним утворенням [16]. Генералізація процесу зумовлює зростання концентрації даного цитокіну в системному кровотоці, посилюються «імунний дисонанс» і приводить до дисфункції раніше інтактних органів і систем з формуванням поліорганної недостатності [16].

Саме тому, вивчення локальних рівнів TNF- $\alpha$  у бронхоальвеолярному вмісті може слугувати раннім критерієм якості та ефективності проведеного лікування негоспітальної пневмонії в тому числі й на фоні анемічного синдрому.

Метою даного дослідження є оцінка рівнів TNF- $\alpha$  у бронхоальвеолярному вмісті в процесі лікування пацієнтів із негоспітальною пневмонією на фоні анемічного синдрому.

### Матеріал і методи

В дослідження включено 21 хворого із негоспітальною пневмонією на фоні анемічного синдрому. Верифікацію діагнозу та його формулювання проводили згідно існуючих положень та наказу МОЗ України №128 від 19.03.2007р. – „Протокол надання медичної допомоги хворим на негоспітальну та нозокоміальну (госпітальну) пневмонію у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія”. Усі хворі перебували на стаціонарному лікуванні в пульмонологічному та діагностичному відділеннях обласного клінічного фтизіопульмонологічного центру (м. Івано-Франківськ). Загальноклінічне дослідження включало в себе з'ясування скарг пацієнтів, клінічну картину, загальноклінічні лабораторні дослідження, рентгенологічну динаміку перебігу захворювання. Усі дослідження проводилися нами за єдиною схемою: на час поступлення хворого у клініку та на 21 добу від початку лікування із використанням загальноприйнятих схем терапії [1]. У якості протианемічної терапії пацієнтам проводився курс лікування препаратом Сорбіфер Дурулес протягом 3-ох тижнів. Препарат містить 320 мг сульфату заліза, відповідного 100 мг двовалентного заліза, і 60 мг аскорбінової кислоти, що поліпшує всмоктування і засвоєння мікроелемента. Ми використовували схему прийому препарату по 1 таблетці 2 рази на день, перорально. Для об'єктивної оцінки ступеня достовірності результатів дослідження ми застосували варіаційно-статистичний метод аналізу отриманих результатів за допомогою персонального комп'ютера та прикладної програми для роботи з електронними таблицями Microsoft Excel. Статистичну обробку матеріалу здійснювали методами парної статистики, а також використовуючи метод відмінності, з використанням t-критерію Ст'юдента, кореляційно-дисперсійного аналізу за допомогою пакету «statistica 7.0». Контрольну групу склали 15 практично здорових осіб (ПЗ0) без наявних ознак захворювань респіраторно-вентиляційного тракту та іншої патології внутрішніх органів. Визначення активності TNF- $\alpha$  у бронхоальвеолярному вмісті за методом імуоферментного аналізу на аналізаторі “StatFax 303 Plus” за допомогою реагентів “ПроКон” (ТЗОВ “Протеїновий контур”, Росія) в бронхоальвеолярному вмісті, який отримували з урахуванням локалізації запального ураження легень, при проведенні фібробронхоскопії за методикою Clements S. (1967) у модифікації Ramirez H. (1980).

### Результати дослідження та їх обговорення

Застосування загальноприйнятих схем терапії негоспітальної пневмонії та використанням препарату Сорбіфер-Дурулес по 1 таблетці 2 рази на добу перорально у 21 пацієнта із негоспітальною пневмонією на фоні анемічного синдрому сприяло наступній клінічній ефективності лікування. Так, у даного контингенту хворих на кінець першого тижня лікування відзначалося зниження температури тіла, зникали озноби. До 8-9 дня лікування зникало виділення слизисто-гнійного харкотиння. Проте кашель або покашлювання, більше вранці, зберігалися до 14 дня лікування у 45,0% хворих групи дослідження. Типовим для хворих, котрі лікувалися за загальноприйнятими схемами, було те, що і через 8-10 днів від початку лікування у них все ще зберігалися загальна слабкість, швидка втомлюваність, пітливість. Вказана симптоматика свідчить про наявність запально-інтоксикаційного синдрому, збереження якого в пацієнтів даної групи доводять і результати дослідження периферійної крові на 7 день від початку лікування. У 22,0% хворих зафіксовано незначний лейкоцитоз (9-10 тисяч  $\times 10^9$ /л), а в 32,0% – розвинулась нерізка лейкопенія (3-4 тисяч  $\times 10^9$ /л). У 36,0% пацієнтів при обстеженні на 9 день лікування спостерігалось ШОЕ більше 20 мм/год, а рівні гемоглобіну зросли в 1,21 рази порівняно із вихідними значеннями ( $p < 0,05$ ). Фізикальні зміни при обстеженні легень (ослаблення дихальних шумів, подовження фази видиху, наявність поодиноких вологих хрипів) зберігалися до 10 дня лікування у 67,0% обстежених даної групи дослідження. На час поступлення у клініку у хворих із негоспітальною пневмонією на фоні анемічного синдрому спостерігалось різке наростання в 1,7 рази титрів TNF- $\alpha$  у бронхоальвеолярному вмісті до  $(38,13 \pm 1,07)$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), порівняно з даним групи контролю. Динаміка TNF- $\alpha$  на час завершення терапії (21 день) була хоча й позитивно спрямованою, проте до значень норми даний трансмітер так і не повернувся, склавши на час повторної детекції  $(29,25 \pm 1,37)$  пг/мл ( $p < 0,05$ ).

Виявлені нами зміни рівня даного трансмітера в умовах розвитку негоспітальної пневмонії на фоні анемічного синдрому розцінені як негативні, адже відомим є факт, що надмірна кількість TNF- $\alpha$ , опосередковано через ІЛ-1 $\beta$ , активує проліферацію основних клітин сполучної тканини, сприяючи фіброзу, а також реактивує фагоцитарну активність фібробластів та епітеліальних клітин, створюючи замкнене коло прогресування патологічного процесу та розвиток деструкції альвеол та пневмосклерозу [18-22].

## Висновки

1. Верифікація анемічного синдрому при негоспітальній пневмонії супроводжується достовірним збільшенням TNF- $\alpha$  у бронхоальвеолярному вмісті в 1,7 рази порівняно із практично здоровими особами (22,11 $\pm$ 1,75) пг/мл ( $p < 0,05$ ).
2. Додаткове призначення препарату Сорбіфер-Дурулес при лікуванні негоспітальної пневмонії на фоні анемічного синдрому сприяє частковій нормалізації рівнів TNF- $\alpha$  у бронхоальвеолярному вмісті.

## Література

1. Негоспітальна та нозокоміальна (госпітальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (методичні рекомендації) // Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пulьмонологія». — К. — Велес. — 2007. — С. 105–146.
2. Феценко Ю. І. Негоспітальна пневмонія у дорослих: Етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія / Ю. І. Феценко, О. Я. Дзюблик, О. О. Мухін // *Матеріали III з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України, Київ 25–28 травня 2003р.* — Український пульмонологічний журнал. — 2003. — № 2. — С. 18–31.
3. Дзюблик О. Я. Ефективність та безпечність антибактеріальної терапії хворих на негоспітальну пневмонію з нетяжким перебігом, які не потребують госпіталізації / О. Я. Дзюблик, О. О. Мухін, Р. Є. Сухін, Т. М. Єнгаличева // *Український пульмонологічний журнал.* — 2007. - № 3. — С. 12-15.
4. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2001 та 2006 рр. / Під ред. Ю. І. Феценко. — Київ. — 2007. — 46 с.
5. Зіманова Г. С. Пневмонія у больныхх пожилого и старческого возраста: дифференциальный диагноз / Г. С. Зіманова // *Український пульмонологічний журнал.* — 2005. - № 1. — С.24-36.
6. Колтакова А.Ф., Седов К.Р., Максимов Н.Г. Содержание некоторых биологических и электронные парамагнитные характеристики биосред больныхх хроническими неспецифическими заболеваниями легких на Севере // *Пульмонология.* — 1995. — № 3. — С. 70-74.
7. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. — М.: ЗАО «Издательство БИНОМ», 2000. — 512 с.
8. Ширинкин С.В. Микроэлементы и их роль в патогенезе пневмонии // *Пульмонология.* — 2003. — №4. — С.104-108.
9. Бузланов А.А., Святкина Е.В., Тураев А.Т. Биохимическая и клиническая роль железа // *Гематология и трансфузиология.* — 1991. — № 36.-С. 36-37.
10. Аубянова П.П. Роль повышенного содержания железа в организме в развитии патологии // *Журнал АМН України.* — 1998. — № 3. — С. 514-529.
11. Макро- и микроэлементы крови у больныхх бронхиальной астмой в пожилом возрасте / Юрина Т.М., Куприянова Т.А., Черейская Н.К. и др. // *Клиническая медицина.* — 2002. — № 11. — С. 30-34.
12. Асмолов А.К. Микроэлементный дисбаланс и иммунитет в патогенезе заболеваний легких // *Матеріали II з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України, Київ, 20-23 жовтня 1998 р.* — С. 110.
13. Федосеев Г.Б. Метаболизм микроэлементов // *Механизмы обструкции бронхов.* — С.Пб., 1995. — С. 243-247.
14. Колчинская А. З. Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте / А. З.Колчинская, Т. Н. Цыганова, А. А. Остапенко — М.: Медицина, 2003. — 407 с.
15. Розова К. В. Морфологичні основи розвитку пневмосклерозу при експериментальній пневмонії та деякі нові можливості його лікування / К. В. Розова, М. І. Величко, М. Г. Дубова // *Український пульмонологічний журнал. — Додаток.* — 2005. - № 3. — С.72-75.
16. Кукес В. Г. Критерии синдрома системного воспалительного ответа у больныхх тяжелой пневмонией / В. Г. Кукес, А. А. Пгонин // *Пульмонология.* — 2003. — № 1. — С. 15–21.
17. Смольяр В.П. Гипо- и гипермикрелементозы. — К.: Здоров'я, 1989. — 152 с.
18. Шуба Н.М., Воронова Т.Д. Современные подходы к лечению негоспитальных пневмоний у больныхх с факторами риска // *Матеріали III з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України, Київ 25-28 травня 2003р.* -Укр. пульмон. журн. - 2003. -№2.- С.43-49.
19. Шуба Н.М. Механизмы иммуносупрессии и принципы патогенетической терапии при острой пневмонии у больныхх с факторами риска: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. - Киев, 1989. - 32 с.
20. Gombert W., Borthwick N., Wallace D. et al. Fibroblasts prevent apoptosis of IL-2-deprived T-cells without inducing proliferation: a selective effect on Bcl-xl expression // *Immunology.* - 1996. — Vol. 89, №3. — P.397-404.
21. Akira T., Katsuki T., Takasaki S., Yo M. Hormonal control of the production of interleukine 8 and catabolism of extracellular matrix and rabbit uterine cervical fibroblasts // *Connect. Tissue.* - 1995. — Vol.27, № 10. — P.8-9.
22. Watson C., Whittaker S., Smith N. et al. IL-6 acts on endothelial cells to preferentially increase their adherence for lymphocytes // *Clin. Exp. Immunol.* -1996. — Vol.105, №1. — P.112-119.

### Prognosis and the effect of treatment outhospital pneumonia on the background of anemia syndrome by analyzing the performance levels of TNF- $\alpha$ in bronchoalveolar content.

M.P. Stovban, M.M. Ostrovsky

The article contains data analysis indicators TNF- $\alpha$  levels in bronchial content that were studied in 21 patients with outhospital pneumonia in the background of anemia syndrome. The control group consisted of 15 healthy individuals. The study was conducted before and at 21-day treatment using conventional therapy. As used Sorbifer mullion-Durules. Levels of TNF- $\alpha$  were determined by ELISA in bronchoalveolar content in the analyzer, which received the light of inflammatory lung lesion localization, during fibrobronchoscopy. The data we have obtained evidence of increased levels of TNF- $\alpha$  in the bronchial contents in patients with outhospital pneumonia against a background anemia syndrome. Found that in patients with outhospital pneumonia in the background of anemia syndrome who received treatment under the existing state standards on positive clinical and laboratory disease dynamics and partial normalization of TNF- $\alpha$  in bronchoalveolar content.

Прогнозирования течения и оценка эффективности лечения негоспитальной пневмонии на фоне анемического синдрома

**путем анализа показателей уровней TNF- $\alpha$  в бронхоальвеолярном содержимом.***М.П. Стовбан, Н.Н. Островский*

В статье приведены данные анализа показателей уровней TNF- $\alpha$  в бронхиальном содержимом, изучавшихся в 21 пациента с негоспитальной пневмонией на фоне анемического синдрома. Контрольная группа состояла из 15 практически здоровых лиц. Исследование проводилось до начала и на 21-й день лечения с использованием общепринятых схем терапии. В качестве противоанемического стимуляторов использовали Сорбифер-Дурулес. Уровни TNF- $\alpha$  определяли методом иммуноферментного анализа на анализаторе в бронхоальвеолярном содержимом, который получали с учетом локализации воспалительного поражения легких, при проведении фибробронхоскопии. Данные получены нами свидетельствуют об увеличении уровней TNF- $\alpha$  в бронхиальном содержимом у пациентов с негоспитальной пневмонией на фоне анемического синдрома. Установлено, что у больных негоспитальной пневмонией на фоне анемического синдрома, получавших лечение согласно действующих государственных стандартов, имеющаяся положительная клинико-лабораторная динамика течения заболевания и частичная нормализация уровня TNF- $\alpha$  в бронхоальвеолярном содержимом.