

УДК:[616.248+616.379-008.64-056.257]-078

DOI: 10.15587/2519-4798.2018.148972

## ОСОБЛИВОСТІ ПРОФІБРОТИЧНИХ МАРКЕРІВ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ТА В КОМОРБІДНОСТІ З ОЖИРІННЯМ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

© Г. В. Єрмоєнко, Т. С. Оспанова, Т. В. Бездітко

*Актуальність бронхіальної астми (БА) та коморбідних патологій цукрового діабету 2 типу (ЦД2Т) та ожиріння не визиває сумнівів у внутрішній медицині.*

**Мета дослідження.** *Вивчити вплив профібротичних медіаторів, маркерів ендотеліальної дисфункції і го-меостазу на функцію легенів та нирок у хворих на БА середньоважкого перебігу, неконтрольовану.*

**Матеріали та методи.** *Досліджено 252 хворих, з них на БА- I група (n=62), БА+ЦД2Т- II група (n=105) та БА+ожиріння-III група (n=85). Проведено загально клінічні методи, дослідження оцінки функції зовнішнього дихання за допомогою комп'ютерної спірометрії, петля потік-об'єм, рівень глюкози крові натще-серце, рівень інсуліну, індексу НОМА, МСР-1, ІЛ-8, ММР-9, ендотеліну-1(ЕТ-1), фактору Віллебранда (ФВ) та швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ).*

**Результати:** *Хворі II групи мали найдовшу тривалість захворювання та стан субкомпенсації вуглеводного обміну. Об'єм форсованого видиху за одну секунду (ОФВ1) у I групі – 64,0 [44,5; 69,3] %, II група – 51,0 [44,2; 78,0] %, III група – 57,0 [44,5; 69,3] %, ІМТ найвищий у III групі. Гіперглікемія у II групі, підвищення індексу НОМА та концентрація ЕТ-1 у II та III групах. Отримані позитивні зв'язки різної сили між індексом НОМА і МСР-1 у хворих всіх груп. У II групі надмірна концентрація МСР-1 як маркера фіброзу при прогресуванні ознак пошкодження нирок стримується пропорційним зростанням індикатора фібролізу ММР-9, що свідчить на користь адаптаційних реакцій. Залученість МСР-1 в процесі тубулоінтерстиціального пошкодження підтверджена негативним кореляційним зв'язком з ШКФ і позитивним - з альбумінурією (АУ). ФВ виявився підвищеним у всіх пацієнтів і збільшувався по мірі наростання і тяжкості перебігу БА з коморбідними станами, і пошкодження ендотелію судин.*

**Висновки:** *У хворих на БА із коморбідними станами в порівнянні з ізольованою БА та контрольною групою виявлено підвищений рівень профіброгенних цитокінів (МСР-1 та ІЛ-8), фактору деградації позаклітинного матриксу (ММР-9) в крові, що показує на участь цих молекулярних медіаторів в ураженні легенів та нирок, за рахунок універсального механізму формування фібропластичних змін дихальних шляхів та тубулоінтерстиціального фіброзу*

**Ключові слова:** *бронхіальна астма, цукровий діабет 2 типу, ожиріння, цитокіни, профібротичні маркери, ендотеліальна дисфункція*

### 1. Вступ

Бронхіальна астма (БА) є одним з найбільш відомих захворювань легеневої системи згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), більш ніж 300 мільйонів людей страждає цією патологією [1, 2]. Відомо, що БА знижує тривалість життя чоловіків на 6,6 років і жінок на 13,5 років і також є причиною інвалідності в 1,5 % від загальної кількості осіб з обмеженими фізичними можливостями і 1,4 % всіх госпіталізацій. За статистичними даними на БА страждають у різних країнах від 3 % до 15 % населення [3, 4]. У економічно розвинених країнах протягом останніх трьох десятиліть число пацієнтів з цим діагнозом збільшилося більш ніж у три рази. Відомо, що на тяжкість та прогнозування БА впливають супутні патології, які пов'язані з ожирінням, розвитком цукрового діабету 2-го типу (ЦД2Т) та пошкодженням нирок. Стрімке зростання поширеності цих захворювань, формує важливу проблему інтерністики – вивчення механізмів еволюції прогресування хронічних хвороб, опрацювання методів профілактики несприятливого перебігу, мак-

симального збереження функції уражених органів та систем. За сучасними уявленнями БА розглядається як хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, а розвиток ЦД 2 типу та ожиріння запускається гормональними і гемодинамічними факторами, які викликають ендотеліальну дисфункцію і судинне ремоделювання [5, 6]. На сучасному етапі залучення до розвитку і прогресування БА та ЦД 2 типу маркерів імунізапалення з групи цитокінів не викликає сумніву. Важлива роль відводиться змінам функціонування системи профібротичних та антифібротичних чинників, а саме моноцитарному хемоатрактантному протеїну-1 (МСР-1) у хворих на БА+ЦД 2 типу та БА+ожиріння в рамках співпраці з параметрами цитокіногенезу [7, 8]. Однак не всі механізми пошкодження ендотелію і формування фібропластичних змін у легенях і нирках достатньо вивчені.

Актуальність удосконалення ранньої діагностики респираторно-ренальних пошкоджень у хворих на БА у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу та ожирінням та необхідність персоналізації схем терапії обумовила вибір напряму дослідження.

## 2. Обґрунтування дослідження

Ожиріння та надмірний індекс маси тіла (ІМТ) часто розглядаються як фактори ризику розвитку БА і як причина недостатнього контролю: використання  $\beta$ 2-агоністів короткої дії більш ніж 2 рази на тиждень, зниження ОФВ<sub>1</sub>, кількість балів опитувальника АСQ-5 ,більше ніж 1,5 [9, 10]. Надмірне накопичення жирової тканини призводить до різних гормонально-метаболічних порушень, в тому числі до інсулінорезистентності, яка і призводить до розвитку порушень вуглеводного обміну та з часом до ЦД2Т [5, 7]. Відомо, у хворих на середньотяжкий не контрольований перебіг захворювання хронічна гіпоксія, яка з часом набуває прогресивного перебігу, призводить не тільки до розвитку ремодельовання дихальних шляхів, але і до порушення каналцевих функцій у формі тубуло-інтерстиціального фіброзу, а далі розвитку хронічної ниркової недостатності [11]. Без сумніву, що ці процеси, в першу чергу, обумовлені загальним зниженням імунітету і порушенням функціонування імунної системи, які є ключовими факторами загострення на БА, цукровий діабет, та пошкодження нирок. Останнім часом, в літературі, все частіше обговорюються механізми втрати функціонуючої легеневої та ниркової тканини і заміщення її сполученою тканиною у хворих на БА [12, 13]. Дослідження по визначенню спектру найбільш значущих молекулярних медіаторів запалення і фіброзу, що ведуть до ремодельовання дихальних шляхів і тубулоінтерстиція у хворих на БА та БА в поєднанні з ЦД2Т та ожирінням нечисленні [8, 14]. Найчастішими проявами ураження нирок за умов ожиріння та ЦД2Т служать мікроальбумінурія, протеїнурія, гіперфільтрація та зниження фільтраційної функції нирок. Втім, характер цих відносин, вивчені недостатньо, багато положень дуже суперечливі, вимагають роз'яснень. Порушення мікроциркуляції, нервової регуляції виникаючі при ЦД2Т та ожирінні призводять до змін біомеханіки дихання, легеневої гемодинаміки, імунної відповіді та реактивності бронхів [15, 16]. Це призводить до частих загострень БА, до важчого перебігу та зниженню якості життя. У свою чергу загострення бронхіальної астми може посилювати метаболічні порушення, призводити до декомпенсації вуглеводного обміну [14].

Відомо, що у хворих на ЦД2Т та ожиріння страждають всі види обмінних процесів включаючи адаптаційно-регуляторні механізми гомеостазу. У зв'язку з цим розглядається важлива роль у цих запальних реакціях –хемокінів, де особливо відмічені моноцитарний хемоттрактантний протеїн-1(МСР-1), інтерлейкін-8(ІЛ-8),фактор Віллебранда (ФВ), фактор деградації позаклітинного матриксу-9 (ММР-9), ендотелін-1 (ЕТ-1)[6, 17].

## 3. Мета дослідження

Вивчити вплив профібротичних медіаторів, маркерів ендотеліальної дисфункції і гомеостазу на функцію легенів і нирок у хворих на середньоважкого перебігу БА неконтрольовану.

## 4. Матеріали та методи

Дослідження проводили на базі КЗОЗ «Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» м. Харкова та 2009–2015 рр., на базі КЗОЗ «Міська клінічна лікарня №13» м. Харкова 2015–2017 рр. та у центральній науково-дослідній лабораторії Харківського Національного медичного університету і загалом включало 252 особи у віці 36–60 років, зокрема, 88 чоловіків (34,9 %) і 164 жінок (66,1 %). Досліджено 252 хворих, які були розподілені на 3 групи. До I групи увійшли хворі на ізольовану БА (n=62), до II-групи на БА з цукровим діабетом 2 типу (БА+ЦД2Т) – (n=105), та III групу БА і ожиріння(БА+О) – (n=85) хворих. Групу контролю складала 21 соматично здорова людина. Середній вік у групах склав: I – 48[36,00; 53,00] років, II – 53 [48,00; 53,00] років, та III – 47[35,50; 54,00] років. Пацієнтам були проведені загальноклінічні дослідження, загальний огляд, визначення антропометричних даних. Проведено оцінку функції зовнішнього дихання (ФЗД) та ОФВ<sub>1</sub> за допомогою спірографічного комплексу «Спіроком», (ХАІ-Мед, Рукопис). Всім хворим було визначено рівень глюкози крові натщесерце, рівень інсуліну та індексу НОМА-ІR. Визначення вмісту ММР-9, МСР-1, ЕТ-1 у сироватці крові проводився методом імуноферментного аналізу за допомогою наборів «HUMAN ММР-9» і «HUMAN МСР-1» (eBioscience, Austria), ФВ визначали фотоелектроколориметричним методом згідно методики. Для кількісного визначення ІЛ-8 застосовувались комерційні імуноферментні тест-системи «БЕСТ-ІФА» фірми «Вектор-Бест». *Мікроальбумінурію* (МАУ) в сечі пацієнтів визначали за допомогою імуноферментного тесту -системи «Альбумін–ІФА» (виробництва ТОВ НВЛ «Гранум», Україна). Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) досліджували за формулою СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [18].

Статистична обробка даних проводилася за допомогою програмного продукту SPSS 19 (ІВМ, США). Кількісні перемінні описували наступними параметрами: медіаною (Me), 25-им і 75-им процентілями [25 %; 75 %]. Для визначення відмінностей між незалежними вибірками використовували U-критерій Манна-Уїтні. Для аналізу нормальності розподілу даних застосовували критерії Шапіро-Уїлка. Для оцінки зв'язків між показниками проведено кореляційний аналіз з використанням критерію Спірмена ( $r$ ) і шкали Чеддока.

## 5. Результати дослідження

У пацієнтів I групи тривалість захворювання складала – 16,0 [16,0; 22,0] років, хворі II групи мали найдовшу тривалість захворювання, що складало 27,0 [21,5; 33,0] років, хворі III – 18,0 [16,0; 22,0] років( $p<0,05$ ). Необхідно відзначити, що хворі II групи переважно перебували в стані субкомпенсації вуглеводного обміну. У досліджуваних хворих II і III груп рівень глюкози натщесерце складав 6,4 [6,1; 7,1] ммоль/л і 5,2 [4,8; 5,7] ммоль/л відповідно,  $p<0,001$  в

порівнянні з групою контролю і  $p > 0,05$  в порівнянні з групою ізольованої БА. Отримані дані свідчать про гіперглікемію у групі II на БА та ЦД2Т. Індекс інсулінорезистентності НОМА-IR у II і III групах хворих був підвищеним відносно групи контролю і складав 8,1 [7,3; 9,2], 5,6 [5,2; 6,1] ( $p > 0,001$ ) відповідно, проти групи контролю – 2,4 [2,3; 2,5]. Було проведено порівняння функції нирок у досліджуваних групах, виявлено зниження ШКФ відносно групи контролю у всіх досліджуваних групах. У I групі ШКФ склала 52,2 [49,4; 6,6] мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, у II групі – 43,4 [39,7; 50,8] мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, у III групі – 51,6 [46,0; 60,8] мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> проти групи контролю – 99,7 [92,4; 108,7] мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. Функціональний стан легенів при визначенні ОФВ<sub>1</sub> виглядав таким чином I група – 64,0 [44,5; 69,3] %, II група – 51,0 [44,2; 78,0] %, III група – 57,0 [44,5; 69,3] %, норма 95,0 [94,5; 95,0] %. ІМТ був достовірно відмінним від групи контролю  $p < 0,05$  у II і III групах і складав 29,74 [28,3; 31,3], 32,4 [31,30; 33,72] відповідно. Слід зазначити, що у досліджуваних групах II та III відзначено достовірне збільшення рівня хемокіну MCP-1 в порівнянні з групою контролю 52,6 пг/мл [49,1; 53,3]  $p < 0,001$ . В період відсутності контролю БА відзначено значне зростання рівнів MCP-1 у всіх хворих з коморбідністю, який склав в групі БА+ЦД2Т–789,50 [768,5; 860,0] пг/мл, у хворих на БА+О – 132,0 [117,0; 151,7] пг/мл що достовірно  $p < 0,001$ . У хворих на ізольовану БА рівень MCP-1 склав 66,51 [61,0; 133,7] пг/мл  $p < 0,001$ ,  $p < 0,05$ . Аналізуючий показник перевищував аналогічний показник групи контролю– 52,60 пг/мл [49,1; 53,3] у 15 разів у групі – БА+ЦД2Т, у 2 рази у групі БА+О та у 1,3 рази у групі. Аналіз вмісту MMP-9 в групі БА+ЦД2Т дорівнював 520,6 [386,1; 386,1] пг/мл, що у 14,36 разів більше в порівнянні з контролем – 36,2 [33,8; 37,0] пг/мл  $p < 0,001$ , в групі БА+О 70,69 [66,2; 77,9] пг/мл  $p < 0,001$ , у 1,95 рази більше, а в групі ізольованої БА 42,3 [38,0; 72,1] пг/мл  $p < 0,001$ , у 1,16 рази більше. Отримані результати свідчать про те, що у досліджених пацієнтів при порівнянні в групах, виявлені достовірні зміни рівня MMP-9 між групами і відносно контролю  $p < 0,001$ . Визначення прозапального цитокіну ІЛ-8 продемонструвало: значення медіани ІЛ-8 в групі контролю склало 4,1 пг/мл, у групі БА ізольованою – 4,6 пг/мл, що статистично не відрізнялось від групи контролю  $p = 0,166$ , але в групах БА+ЦД2Т і БА+О – 129,4 пг/мл ( $p < 0,001$ ) і 8,67 пг/мл ( $p < 0,001$ ) відповідно; що значно перевищувало контроль. Показники функціонального стану ендотелію у хворих на БА+ЦД2 типу та БА+О значимо відрізнялися від контрольної групи ( $p < 0,001$ ), а рівень ET-1 в плазмі крові хворих з монозологією БА був статистично не значим ( $p > 0,05$ ) та не перевищував рівень ET-1 в плазмі соматично здорових осіб. Так, медіана рівня ET-1 у хворих на БА+ЦД2Т склала 9,9 [8,9; 12,0] фмоль/мл, при БА+О – 6,2 [5,9; 6,9] фмоль/мл, при БА – 0,8 [0,7; 0,8] фмоль/мл,  $p < 0,001$ , отримані дані відображають гіперпродукцію даного пептиду при коморбідності і розвиток ендотеліальної дисфункції. В період відсутності контролю БА від-

значено значне зростання рівня вазоконстрикторного агенту ФВ у всіх досліджуваних хворих – ФВ при нормі 60–90 % всіх досліджуваних хворих, який у нашому дослідженні він склав у групі хворих на БА 115,0 [100,0; 127,0] %, у групі хворих на БА+ЦД2Т 169,0 [147,0; 178,5] %, а у групі хворих на БА+О – 156,0 [142,8; 165,0] % що достовірно ( $p < 0,001$ ) перевищувало показники контрольної групи.

Таблиця 1

Взаємозв'язок рівня MCP-1 з досліджуваними показниками

Досліджувальні показники	I група БА (n=62)	II група БА+ЦД2Т (n=105)	III група БА+ожиріння (n=85)
ІЛ-8 пг/мл	$r=0,480$ $p=0,001$	$r=0,799$ $p=0,0001$	$r=0,668$ $p=0,0001$
MMP-9	$r=0,379$ $p=0,019$	$r=0,808$ $p=0,0001$	$r=0,901$ $p=0,0001$
ФВ %	$r=0,314$ $p=0,021$	$r=0,506$ $p=0,023$	$r=0,630$ $p=0,0001$
ET-1	$r=0,620$ $p=0,001$	$r=0,760$ $p=0,001$	$r=0,686$ $p=0,0001$
ШКФ мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	$r=-0,27$ $p=0,05$	$r=-0,49$ $p=0,01$	$r=-0,36$ $p=0,01$
ОФВ <sub>1</sub> %	$r=-0,21$ $p=0,05$	$r=-0,64$ $p=0,001$	$r=-0,42$ $p=0,005$
МАУ мг/доб	відсутня	$r=0,41$ $p=0,02$	$r=0,932$ $p=0,008$
НОМА-IR	0,201 $p=0,05$	$r=0,630$ $p=0,0001$	$r=0,31$ $p=0,006$

## 6. Обговорення результатів дослідження

Вивчення механізмів ремоделювання дихальних шляхів є пріоритетним в пульмонології з одного боку, з'ясування механізмів втрати функціонуючої ниркової тканини і заміщення її сполучною тканиною є пріоритетним завданням сучасної нефрології – з іншого. Тому на наш погляд є дуже цікавим визначити роль запалення в пошкоджені гладком'язових клітин дихальних шляхів і інтерстицію нирок. Підвищений рівень ІЛ-8 вказує на активність запального процесу у хворих цих груп. Наші дані співпадають з даними літератури, в яких доказано, що ІЛ-8 асоціюється з хронічними та гострими запальними станами [19]. Центральну роль у формуванні фібротичних змін у дихальних шляхах та склерозуванні клубочків при різних видах гіпоксії та гіперглікемії відводять порушенням обміну компонентів позаклітинного матриксу, і перш за все колагену. Необхідно відмітити, що у пацієнтів на БА в поєднанні з ЦД2-го типу надмірна концентрація MCP-1 як маркера фіброзу при прогресуванні ознак пошкодження нирок стримується пропорційним зростанням індикатора фібролізу MMP-9, що свідчить на користь адаптаційних реакцій у даній категорії хворих. У хворих на БА

в поєднанні з ЦД2Т спостерігається зростання рівню маркера фібролізу MMP-9 у відповідь на високу концентрацію фібротичного показника MCP-1 і на наш погляд, супроводжується виснаженням адаптаційних антифібротичних реакцій, спрямованих на подолання надмірної фібротичної агресії. Отримані дані свідчать про те, що у хворих в групах з коморбідністю має місце порушення рівноваги між активацією і деградацією матриксу. В результаті чого відбувається надмірна акумуляція колагену в пошкодженому ендотелію, яка стає ключовою ланкою в розвитку ремоделювання дихальних шляхів та нефросклерозу.

Згідно даним літератури, відомо, що гіпоксія та гіперглікемія запускає каскад біохімічних змін в дихальних м'язах, в каналцях і інтерстицію нирок, що призводять до активації синтезу колагену. Поряд з цим в легенях та нирках знижується активність колагенолітичних ферментів [19, 20]. Залученість MCP-1 в процеси тубулоінтерстиціального пошкодження підтверджена негативним кореляційним зв'язком з ШКФ і позитивним – з альбумінурією (АУ)-основними маркерами ниркової дисфункції у хворих на інтерстиціальні пошкодження нирок у хворих досліджувальних груп (табл. 1). Ми дослідили вплив MCP-1 на функцію легенів і нирок і спробували об'єднати отримані результати. Слід зазначити, що в досліджуваних групах хворих зафіксована значуща елевация MCP-1. Це узгоджується з даними досліджень, які показали активну участь MCP-1 в механізмах розвитку інсулінорезистентності, ожиріння, метаболічного синдрому, атеросклерозу, ЦД2Т, серцево-судинної недостатності. Нами отримані позитивні зв'язки різної сили між індексом НОМА і MCP-1 у хворих всіх груп (табл.1). Отримані результати свідчать проте, що у досліджених пацієнтів при порівнянні в групах, виявлені достовірні зміни рівня MMP-9 між групами і відносно контролю  $p < 0,001$ .

Наші дані співпадають з даними літератури о визначеному вкладі гіперглікемії, в індукування механізмів пошкодження ендотелію судин на рівні клітин, а відповідно дихальної системи і нирок (неферментне глікування білків, окислювальний стрес, активація протеїнази С, факторів росту, вазоактивних цитокінів і т. і.), а формування інсулінорезистентності підсилює ці процеси [21].

Помітний інтерес представляє виявлене нами у хворих на бронхіальну астму збільшення концентрації ET-1, при цьому концентрація даного з'єднання виявилася підвищеною у хворих на бронхіальну астму в поєднанні з ЦД2Т та ожирінням [22, 23]. Уразливість клітин ендотелію для патогенних факторів системного кровотоку визначається їх унікальним становищем на кордоні між циркулюючої кров'ю і тканинами. При дисфункції ендотелію порушується контроль судинного тонуусу, тромбоутворення та фібринолізу. Відомо, що ET-1 залучений в патогенез багатьох захворювань внутрішньої медицини, а саме, артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, ХОЗЛ [18, 24, 25]. Активація і пошкодження ендотелію різного генезу (гіпоксія, запален-

ня, діабет, атеросклероз) призводять до посиленого накопичення і виділення ще одного важливого чинника – ФВ. Фактор Віллебранда відноситься до таких, що накопичуються в ендотелії і виділяється з нього при стимуляції. Цей фактор може потрапляти в кров не тільки при стимуляції ендотелію, але і при його активації і пошкодженні. В нашому дослідженні ФВ виявився підвищеним у всіх пацієнтів і збільшувався по мірі наростання і тяжкості перебігу БА з коморбідними станами та пошкодженню ендотелію судин. Отримана позитивна кореляція ФВ з МАУ в групах з ЦД2Т, яка підтвердила ці дані при кореляційному аналізі ( $r=0,42$ ;  $p=0,01$ ). Роль ФВ в процесах ініціювання фібропластичних змін у легенях та тубулоінтерстиціального фіброзу (ТІФ) можна припустити за наявності кореляційних зв'язків з IL-8 та MCP-1 у групі хворих на БА з ЦД2Т та БА з ожирінням.

Отримані нами кореляційні зв'язки між MCP-1 і досліджуваними показниками IL-8, MMP-9, ШКФ, ОФВ<sub>1</sub>, ФВ, ET-1 (табл.1) підтверджують їх роль у формуванні фібропластичних змін в розвитку фіброзу дихальних шляхів, тубулоінтерстиціального фіброзу у нирках та пошкодженню ендотелію.

В нашому дослідженні було вивчено вплив MMP-9 на ШКФ та ОФВ<sub>1</sub>. Виявлені негативні кореляції між MMP-9 і ШКФ і позитивні – MMP-9 з АУ у II і III групах. Отримані негативні кореляції у групах II і III між MMP-9 і ШКФ ( $r=-0,41$ ;  $p=0,01$  та  $-0,39$ ;  $p=0,01$  відповідно), між MMP-9 і ОФВ<sub>1</sub> в групі II і III ( $r=-0,51$ ;  $p=0,001$  та  $-0,46$ ;  $p=0,001$  відповідно) і позитивні – MMP-9 з АУ у хворих II групи.

Таким чином, у хворих на ізольовану БА та БА з коморбідними станами виявлено підвищений рівень профіброгенних цитокінів (MCP-1, і IL-8), а також фактору деградації позаклітинного матриксу (MMP-9) і пошкодження ендотелію, що підтверджує участь цих молекулярних медіаторів в універсальному механізмі фіброзу як основи прогресування синдрому бронхіальної обструкції і порушень швидкості клубочкової фільтрації.

Таким чином, оцінка профіброгенних цитокінів та маркерів активації ендотелію, що грають важливу роль в механізмах прогресування бронхіальної обструкції у хворих на БА з коморбідними станами та розвитку ТІФ, в поєднанні з характерними клінічними проявами може дозволити визначити на ранніх стадіях пошкодження дихальних шляхів і нирок у хворих на БА+ЦД2Т і БА+О та своєчасно корегувати базисну і симптоматичну терапію.

## 7. Висновки

1. У хворих на БА із коморбідними станами в порівнянні з ізольованою БА та контрольною групою виявлено підвищений рівень профіброгенних цитокінів (MCP-1 та IL-8), а також фактору деградації позаклітинного матриксу (MMP-9) в крові, що позначає участь цих молекулярних медіаторів в ураженні легенів та нирок, в основному за рахунок універсального механізму формування фібропластичних змін

дихальних шляхів (ремодеювання дихальних шляхів) та тубулоінтерстиціального фіброзу (порушення фільтраційної функції нирок).

2. Виявлений позитивний кореляційний зв'язок між ММР-9 та МАУ у групі БА+ЦД2Т визначає його важливу функцію в синтезі профіброгенних цитокінів та опосередкованому впливі на прогресу-

вання синдрому бронхіальної обструкції та ниркової дисфункції.

3. Підвищення МСР-1 та його негативні кореляції зі ШКФ та позитивні із МАУ в групах БА+ЦД2Т та БА+О підтверджують його участь у зниженні фільтраційної функції нирок та важливість в процесах ренального пошкодження.

#### Література

1. Генетика бронхиальной астмы и атопии / Делягин В. М. и др. // Медицинский совет. 2012. № 5. С. 33–39.
2. Global Initiative for Asthma (GINA). 2017. URL: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
3. Фещенко Ю. І. Бронхіальна астма у світі та в Україні: як покращити її контроль? // Здоров'я України. 2016. № 3 (35). С. 11.
4. Радченко О. М., Слаба О. Р. Фенотип бронхіальної астми з ожирінням // Астма і алергія. 2014. № 2. С. 19–21.
5. Impaired Fasting Glucose and Impaired Glucose Tolerance: Implications for care / Nathan D. M. et. al. // Diabetes Care. 2007. Vol. 30, Issue 3. P. 753–759. doi: <http://doi.org/10.2337/dc07-9920>
6. Endothelial Dysfunction in Diabetes Mellitus: Possible Involvement of Endoplasmic Reticulum Stress? / Basha B. et. al. // Experimental Diabetes Research. 2012. Vol. 2012. P. 1–14. doi: <http://doi.org/10.1155/2012/481840>
7. Кардиоренальный синдром у больных хронической болезнью почек и сахарным диабетом / Кутырина И. М. и др. // Сахарный диабет. 2013. № 3 (60). С. 90–96.
8. Наріжна А. В. Фібротичні показники (МСР-1, ММР-9) у хворих з дисфункцією нирок на тлі ХСН та цукрового діабету 2-го типу залежно від рівня швидкості клубочкової фільтрації: мат. XVI Нац. конгресу // Український кардіологічний журнал. Київ, 2015. С. 172.
9. Перцева Т. А., Нудьга Н. П. Астма и ожирение: какова взаимосвязь? // Украинский пульмонологический журнал. 2011. № 3. С. 61–64.
10. Taylor B. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey // Thorax. 2008. Vol. 63, Issue 1. P. 14–20. doi: <http://doi.org/10.1136/thx.2007.082784>
11. Кочемасова Т. В. Состояние эндотелия и адгезия лейкоцитов при сахарном диабете // Сахарный диабет. 2000. № 3. С. 59–62.
12. Стан вуглеводного, ліпідного обміну та швидкість клубочкової фільтрації у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії та в поєднанні з цукровим діабетом типу 2 / Білецький С. В. и др. // Буковинський медичний вісник. 2014. Т. 18, № 2 (70). С. 8–10.
13. Стратификация риска развития и тяжести метаболического синдрома у пациентов терапевтического профиля / Пинхасов Б. Б. и др. // Клиническая медицина. 2017. № 5. С. 412–418.
14. Asthma and the risk of type 2 diabetes in the Singapore Chinese Health Study / Mueller N. T. et. al. // Diabetes Research and Clinical Practice. 2013. Vol. 99, Issue 2. P. 192–199. doi: <http://doi.org/10.1016/j.diabres.2012.11.019>
15. Baffi C. W., Winnica D. E., Holguin F. Asthma and obesity: mechanisms and clinical implications // Asthma Research and Practice. 2015. Vol. 1, Issue 1. doi: <http://doi.org/10.1186/s40733-015-0001-7>
16. Obesity and asthma: An association modified by age of asthma onset / Holguin F. et. al. // Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2011. Vol. 127, Issue 6. P. 1486–1493. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.03.036>
17. Агапитов Л. И., Белозеров Ю. М., Мизерницкий Ю. Л. Эндотелин-1 и фактор Виллебранда в развитии легочной гипертензии у детей с хронической бронхолегочной патологией // Клиническая лабораторная диагностика. 2012. № 1. С. 11–13.
18. Levey A. S., Inker L. A., Coresh J. GFR Estimation: From Physiology to Public Health // American Journal of Kidney Diseases. 2014. Vol. 63, Issue 5. P. 820–834. doi: <http://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.12.006>
19. Интерлейкины 4, 6, 8 в патогенезе ревматоидного артрита и его осложнений / Воронина М. С. и др. // Цитокины и воспаление. 2014. Т. 13, № 1. С. 5–10.
20. Морфологические маркеры ремоделирования слизистой оболочки бронхов при тяжелой форме бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких / Геренг Е. Н. и др. // Пульмонология. 2009. № 4. С. 35–39.
21. The Metabolic Syndrome and Chronic Kidney Disease in U.S. Adults / Chen J. et. al. // Annals of Internal Medicine. 2004. Vol. 140, Issue 3. P. 167–174. doi: <http://doi.org/10.7326/0003-4819-140-3-200402030-00007>
22. Поляков В. В., Сенаторова А. С. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой // Международный медицинский журнал. 2012. № 2. С. 32–35.
23. Анализ уровня интерлейкина-8 при бронхиальной астме / Спирина М. М. и др. // Астраханский медицинский журнал. 2011. № 6 (2). С. 139–142.

24. Мочевая экскреция коллагена IV типа – ранний маркер фиброзирования почек при сахарном диабете / Бондарь И. А. и др. // Сахарный диабет. 2011. № 4. С. 29–31.

25. Роль эндотелина-1 в развитии хронической обструктивной патологии легких / Воронина Л. П. и др. // Фундаментальные исследования. 2004. № 6. С. 45–46.

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, проф. Бабаджан В. Д.  
Дата надходження рукопису 18.09.2018*

**Єрмоменко Галина Володимирівна**, кандидат медичних наук, доцент, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 2 та медсестринства, Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, м. Харків, Україна, 61022

E-mail: galyna0512@ukr.net

**Оспанова Тетяна Сунгашевна**, доктор медичних наук, професор, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 2 та медсестринства, Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, м. Харків, Україна, 61022

E-mail: t.ospanova1@gmail.com

**Бездітко Тетяна Василівна**, доктор медичних наук, професор, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 2 та медсестринства, Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, м. Харків, Україна, 61022

E-mail: tvbezdetko@gmail.com

УДК 616.24-002-022.6/.7-07-053.4/.6

DOI: 10.15587/2519-4798.2018.149295

## КРИТЕРІЇ ДІАГНОСТИКИ ВНУТРІШНЬОКЛІТИННОГО ІНФІКУВАННЯ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ПОЗАЛІКАРНЯНУ ПНЕВМОНІЮ

© С. О. Матвієнко

*Позалікарняні пневмонії – найбільша група пневмоній, з котрою щоденно доводиться зустрічатися лікарю в амбулаторній практиці та стаціонарі.*

*Интерес до цієї проблеми пов'язаний з тим, що в даний час не отримано заключної відповіді щодо розповсюдженості внутрішньоклітинних збудників при вказаному захворюванні, внеску герпесвірусів, мікстасоціацій, всього спектру імунopatологічних змін, викликаних персистенцією інфекції в організмі дитини. Не визначені критерії діагностики пневмонії на тлі внутрішньоклітинного інфікування з герпесвірусним персистуванням, котрі засновані на клініко-анамнестичних і параклінічних показниках.*

*Метою дослідження було визначення критеріїв діагностики внутрішньоклітинного інфікування у дітей, хворих на позалікарняну пневмонію з розробкою у даного контингенту алгоритму діагностики.*

*Методи.* Було проведено комплексне обстеження 120 дітей, госпіталізованих з приводу позалікарняної пневмонії. Середній вік пацієнтів склав  $6,9 \pm 0,2$  років. Верифікація діагнозу здійснювалась на підставі комплексу клініко-анамнестичних, лабораторних і рентгенологічних даних. Визначення збудників встановлювалося на підставі: бактеріологічного посіву матеріалу із зіву, носу на флору з антибіотикограмою, бактеріологічного посіву мокроти на флору з антибіотикограмою. Шляхом полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу визначали наявність *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* у мазках із зіву, носу, мокротинні. Методом імуноферментного аналізу визначали імуноглобуліни класів M і G до *Ch. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, наявність антитіл до герпесвірусів (вірусу герпесу людини 6-го типу, цитомегаловірусу, вірусу Епштейна-Барр). За показаннями шляхом полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу визначали наявність ДНК *Ch. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, герпесвірусів.

*За допомогою неоднорідної послідовної процедури Вальда-Генкіна були визначені діагностичні коефіцієнти (ДК) і діагностична інформативність (І) ознак з формуванням узагальненого та редукованого алгоритмів діагностики внутрішньоклітинного інфікування з герпесвірусним персистуванням у дітей, хворих на позалікарняну пневмонію.*

*В результаті* проведеного дослідження у 38,3 % хворих встановлено перебіг позалікарняної пневмонії на тлі внутрішньоклітинного інфікування (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, цитомегаловірусом, вірусом Епштейна-Барр, вірусом герпесу людини 6-го типу).

*Враховуючи, що всі види обстеження хворих відрізняються значущою діагностичною інформативністю, це дозволило сформулювати алгоритм діагностики внутрішньоклітинного інфікування з герпесвірусним персистуванням у дітей, хворих на позалікарняну пневмонію.*