

ВМІСТ ПРО- ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ РІЗНИХ СТУПЕНІВ ТЯЖКОСТІ

Резюме. У статті викладені результати дослідження вмісту прозапального інтерлейкіну-1 та проти-запального інтерлейкіну-4 у сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, в динаміці захворювання та залежність їх рівня від ступеня тяжкості перебігу хвороби. Визначення концентрації зазначених цитокінів проведено у 86 дітей віком від 13 до 18 років. Групу порівняння становили 20 умовно здорових дітей відповідного віку та статі.

Нами було встановлене значне підвищення рівнів обох цитокінів у сироватці крові, яке було найбільш виражене у період загострення бронхіальної астми, проте рівні залишались вірогідно високими навіть після проведення стандартного лікування та досягнення пацієнтами ремісії. Також була встановлена залежність виявлених порушень від ступеня тяжкості захворювання.

Ключові слова: бронхіальна астма, цитокіни, інтерлейкін-1, інтерлейкін-4.

Згідно з даними світової статистики, від 10 до 20 % населення, яке проживає в економічно розвинених регіонах, страждають від алергічних захворювань, а в умовах екологічного неблагополуччя даний показник збільшується до 50 %. За даними МОЗ України — алергопатологія дитячого віку займає до 66,4 %. Алергія — де імунна реакція організму на будь-які речовини антигенної або гаптенної природи, що супроводжується пошкодженням структури і функції клітин, тканин і органів. Ці патологічні стани розвиваються у відповідь на контакт з відповідним алергеном і характеризуються утворенням антитіл, сенсibilізованих лімфоцитів і продукцією медіаторів алергічного компонента запалення [3], Алергічні захворювання зараховують до імуноопосередкованих захворювань. Вони характеризуються порушенням регуляції імунітету, хронічним запаленням і пошкодженням тканин [2].

В алергології особливо швидко оновлюються і розширюються уявлення про молекулярно-клітинні механізми алергічних реакцій, ведеться пошук нових патогенетично обґрунтованих методів терапії і профілактики хвороб. Відмінною ознакою алергічних захворювань є змінені, специфічно спрямована відповідь надію певного антигену [4].

Локальний ефект деяких цитокінів при алергічних реакціях ініціює запалення, визначає підвищення проникності, розширення судин, накопичення

ексудату, індукуює експресію на ендотеліальних клітинах адгезивних молекул, сприяє міграції лейкоцитів у тканини. Система Шітокінів забезпечує рекрутування до місця алергічної реакції нейтрофілів і еозинофілів, опосередковуючи розвиток пізньої фази — запальної. Цитокіни регулюють взаємодію клітин в алергічних реакціях, забезпечують дозрівання основних клітин — учасниць алергічного запалення, їх проліферацію, диференціювання, беруть участь у регуляції форми та сили специфічної відповіді на алерген [1],

Незважаючи на успіхи імунології, цитокінові механізми алергічних захворювань усе ще залишаються предметом обговорень, що вимагає проведення подальших досліджень.

З метою встановлення ролі цитокінів у формуванні запального процесу при бронхіальній астмі (БА), їх впливу на перебіг захворювання нами було проведено визначення концентрації прозапального інтерлейкіну-1 (ІЛ-1) та протизапального інтерлейкіну-4 (ІЛ-4) у сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму,

Матеріали і методи

Визначення концентрації цитокінів було проведено у 86 дітей, хворих на БА, віком від 13 до 18 років. У 29 дітей (33,7 %) перебіг захворювання був інтермітуючий, у 29 (33,7 %) — легкий переметуючий та у 28 (32,6 %) — персистуючий перебіг середнього

ступеня тяжкості. Групу порівняння становили 20 здорових дітей.

Дослідження проводили в період загострення захворювання (1–2-й день госпіталізації) і в період ремісії після відміни стандартної терапії (10–14-й день). Результати досліджень, отримані у дітей з БА, порівнювали з аналогічними показниками здорових дітей.

Результати досліджень та їх обговорення

Аналіз отриманих даних показав, що в цілому у дітей, хворих на бронхіальну астму, в період загострення захворювання відмічався високий рівень обох інтерлейкінів у сироватці крові: рівень ІЛ-1 був підвищений у 4,4 рази ($p < 0,001$), рівень ІЛ-4 — у 2,6 рази ($p < 0,001$). Вміст цитокінів у дітей з БА подано в табл. 1.

Після проведеного лікування рівні ІЛ-1 та ІЛ-4 знижувались. Так, рівень ІЛ-1 знижувався майже у 2 рази ($p < 0,001$), але залишався високим порівняно з показниками здорових дітей ($p < 0,001$). Рівень ІЛ-4 також вірогідно зменшувався ($p < 0,001$), та його концентрація в період ремісії була $102,7 \pm 2,14$ пг/мл, що у 1,8 рази більше порівняно з показниками здорових дітей ($p < 0,001$). Вміст цитокінів у дітей із БА поданий у табл. 1.

Нами була проаналізована концентрація цитокінів залежно від ступеня тяжкості перебігу захворювання. Період загострення у дітей з інтермітуючою БА характеризувався збільшенням рівня ІЛ-1 у 4,9 рази порівняно з показниками здорових дітей та ІЛ-4 — у 2,2 рази ($p < 0,001$). У періоді ремісії рівень обох інтерлейкінів вірогідно знижувався, проте залишався високим порівняно з показниками здорових дітей (табл. 2).

У дітей, хворих на персистуючу БА легкого ступеня, період загострення захворювання також характеризувався збільшенням продукції ІЛ-1 у 4,7 рази порівняно з показниками групи порівняння ($p < 0,001$), рівень продукції ІЛ-4 підвищувався у 2,7 рази ($p < 0,001$). У періоді ремісії рівні обох інтерлейкінів у сироватці крові вірогідно знижувались, але продовжували відрізнятися від значень здорових дітей ($p < 0,001$) (табл. 3).

У період загострення у дітей, хворих на персистуючу БА середнього ступеня, спостерігалось збільшення рівня ІЛ-1 у 3,7 рази, ІЛ-4 — у 2,8 рази порівняно з аналогічним показником здорових дітей ($p < 0,001$). У періоді ремісії рівень обох інтерлейкінів вірогідно знижувався, але не досягав показників групи порівняння ($p < 0,001$) (табл. 4).

Таким чином, аналізуючи рівні цитокінів залежно від ступеня тяжкості перебігу захворювання було ви-

Таблиця 1. Показники концентрації цитокінів у сироватці крові у дітей, хворих на БА, пг/мл

Показник	Група порівняння (n = 20)	Діти з БА до лікування (n = 86)	Діти з БА після лікування (n = 86)	Вірогідність розбіжностей (p <)		
				1-2	1-3	2-3
ІЛ-1	69,70 ± 4,08	309,7 ± 13,9	157,70 ± 5,55	0,001	0,001	0,001
ІЛ-4	57,4 ± 3,3	148,70 ± 6,65	102,70 ± 2,14	0,001	0,001	0,001

Таблиця 2. Показники концентрації цитокінів ІЛ-1 та ІЛ-4 у сироватці крові дітей, хворих на інтермітуючу БА, пг/мл

Показник	Група порівняння (n = 20)	Діти з БА до лікування (n = 29)	Діти з БА після лікування (n = 29)	Вірогідність розбіжностей (p <)		
				1-2	1-3	2-3
ІЛ-1	69,70 ± 4,08	341,31 ± 24,38	187,90 ± 11,77	0,001	0,001	0,001
ІЛ-4	57,4 ± 3,3	129,18 ± 8,25	90,50 ± 2,79	0,001	0,001	0,001

Таблиця 3. Показники концентрації цитокінів у сироватці крові дітей, хворих на персистуючу БА легкого ступеня, пг/мл

Показник	Група порівняння (n = 20)	Діти з БА до лікування (n = 29)	Діти з БА після лікування (n = 29)	Вірогідність розбіжностей (p <)		
				1-2	1-3	2-3
ІЛ-1	69,70 ± 4,08	325,59 ± 26,45	159,55 ± 8,11	0,001	0,001	0,001
ІЛ-4	57,4 ± 3,3	152,62 ± 12,24	102,38 ± 3,33	0,001	0,001	0,001

Таблиця 4. Показники концентрації цитокінів ІЛ-1 та ІЛ-4 в сироватці крові дітей, хворих на персистуючу БА середнього ступеня, пг/мл

Показник	Група порівняння (n = 20)	Діти з БА до лікування (n = 28)	Діти з БА після лікування (n = 28)	Вірогідність розбіжностей (p <)		
				1-2	1-3	2-3
ІЛ-1	69,70 ± 4,08	255,39 ± 16,75	125,80 ± 4,12	0,001	0,001	0,001
ІЛ-4	57,4 ± 3,3	163,52 ± 12,77	114,90 ± 3,51	0,001	0,001	0,001

явлене вірогідне підвищення ІЛ-1 та ІЛ-4 у період загострення захворювання. Проте треба відмітити, що більш виражена продукція ІЛ-1 спостерігалась у пацієнтів з інтермітуючою астмою і його концентрація в сироватці вірогідно зменшувалась зі зростанням ступеня тяжкості захворювання, а максимальний рівень ІЛ-4, навпаки, відмічався у дітей із персистоючою астмою середнього ступеня тяжкості порівняно з аналогічним показником дітей, хворих на БА інтермітуючою ступеня ($p < 0,001$). Так, рівень сироваткового ІЛ-1 у дітей, хворих на інтермітуючу БА, у період загострення зростав до $341,31 \pm 24,38$ пг/мл, тоді як при переметуючій БА середнього ступеня цей показник становив $255,39 \pm 16,75$ пг/мл ($p < 0,001$). Рівень ІЛ-4 хворих на інтермітуючу БА в період загострення досягав показника $129,18 \pm 8,25$ пг/мл, при персистоючій БА середнього ступеня — $163,52 \pm 12,77$ пг/мл ($p < 0,001$) (табл. 5).

Отже, менш виражена продукція ІЛ-1 при персистоючій БА середнього ступеня тяжкості, можливо, пояснюється виснаженням макрофагально-моноцитарної системи. У свою чергу, рівень ІЛ-4 зростав відповідно до ступеня тяжкості захворювання, що може свідчити про більш виражений ступінь гіперреактивності бронхів у хворих на середню персистоючу БА,

може свідчити про збереження запального процесу у дітей з астмою. Синтез протизапального ІЛ-4 в період загострення захворювання також був підвищений, особливо у дітей, які страждають від персистоючої БА середнього ступеня тяжкості. Враховуючи роль ІЛ-4 у реалізації алергічних реакцій (необхідний для синтезу I^E), його підвищений рівень можна оцінити як ознаку сенсibilізації, та з огляду на те, що дисрегуляція секреції ІЛ-4 є ключовою в розвитку алергопатології, його можна розглядати як один із показників тяжкості перебігу захворювання та хронізації запальної реакції. У період ремісії концентрація його в сироватці крові знижується, проте нормальних показників не досягає, що може свідчити про збереження алергічного запалення в організмі навіть після зникнення клінічних проявів захворювання, а також про структурну перебудову імунної відповіді в бік протизапальної направленості.

Висновки

1. У дітей, хворих на бронхіальну астму, в період загострення захворювання спостерігається значне підвищення рівня прозапального ІЛ-1 та протизапального ІЛ-4.

Таблиця 5. Порівняльна таблиця рівня цитокінів у дітей із різними ступенями тяжкості БА, пг/мл

Показник	Група порівняння (n = 20)	Інтермітуюча БА		Персистоюча БА легкого ступеня тяжкості		Персистоюча БА середнього ступеня тяжкості	
		До лікування (n = 29)	Після лікування (n = 29)	До лікування (n = 29)	Після лікування (n = 29)	До лікування (n = 28)	Після лікування (n = 28)
		1	2	3	4	5	6
ІЛ-1	$69,70 \pm 4,08$	$341,31 \pm 24,38$ $p_{1-2} < 0,001$	$187,90 \pm 11,77$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	$325,59 \pm 26,45$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} > 0,05$	$159,55 \pm 8,11$ $p_{1-5} < 0,001$ $p_{3-5} > 0,05$ $p_{4-5} < 0,001$	$255,39 \pm 16,75$ $p_{1-6} < 0,001$ $p_{2-6} < 0,01$ $p_{4-6} < 0,05$	$125,80 \pm 4,12$ $p_{1-7} < 0,001$ $p_{3-7} < 0,001$ $p_{5-7} < 0,001$ $p_{6-7} < 0,001$
ІЛ-4	$57,4 \pm 3,3$	$129,18 \pm 8,25$ $p_{1-2} < 0,001$	$90,5 \pm 2,79$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	$152,62 \pm 12,24$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} > 0,05$	$102,38 \pm 3,33$ $p_{1-5} < 0,001$ $p_{3-5} < 0,01$ $p_{4-5} < 0,001$	$163,52 \pm 12,77$ $p_{1-6} < 0,001$ $p_{2-6} < 0,05$ $p_{4-6} > 0,05$	$114,9 \pm 3,51$ $p_{1-7} < 0,001$ $p_{3-7} < 0,001$ $p_{5-7} < 0,05$ $p_{6-7} < 0,001$

ніжу дітей із астмою менш тяжкого ступеня. Ситуація, що склалась, дає можливість розглядати рівні опозиційних інтерлейкінів у динамічному взаємозв'язку між ними як один із показників активності запального процесу та рівня алергічного запалення.

Таким чином, у дітей, хворих на бронхіальну астму, збільшується продукція цитокінів, як прозапального ІЛ-1, так і протизапального ІЛ-4. Значною мірою у період загострення захворювання високий рівень продукції прозапального ІЛ-1, особливо при інтермітуючій астмі, свідчить про виражену активність запального процесу. Після проведеного комплексного лікування синтез ІЛ-1 зменшувався паралельно з регресом клінічних проявів. У період ремісії, при відсутності клінічних проявів захворювання, рівень ІЛ-1 залишається підвищеним, що

2. Вираженість встановлених порушень залежить від ступеня тяжкості захворювання: рівень ІЛ-1 зменшується з наростанням ступеня тяжкості захворювання, а рівень ІЛ-4, навпаки, збільшується і максимальних значень досягає у дітей із персистоючою астмою середнього ступеня тяжкості.

3. Нормалізації виявлених порушень досліджених інтерлейкінів після проведеного базисного лікування не настає. Навіть при відсутності клінічних проявів захворювання продовжує залишатись їх дисбаланс. Таку взаємодію між опозиційними цитокінами можна розглядати як компенсаторну реакцію організму у відповідь на антигенну дію, що може свідчити про активну роль указаних медіаторів імунної відповіді у формуванні, розвитку, регулюванні імунної відповіді на дію алергенів.

4. Виявлена динаміка опозиційних цитокінів ІЛ-1 та ІЛ-4 у дітей, хворих на БА, певною мірою свідчить про недостатню ефективність проведення базисної терапії та необхідність пошуку нових підходів до патогенетичного лікування БА.

Список літератури

//. Кетлинский С.А. Цитокины/ Кетлинский СЛ., Симбирцев Л.С. — СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2008. — 552с.

Смиян О.И., Курганская В.О., Мощич О.П., Сичненко П.И., Горбась В. А.
Медицинский институт Сумского государственного университета

СОДЕРЖАНИЕ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ РАЗНЫХ СТЕПЕНЕЙ ТЯЖЕСТИ

Резюме. В статье изложены результаты исследования содержания провоспалительного интерлейкина-1 и противовоспалительного интерлейкина-4 в сыворотке крови детей, больных бронхиальной астмой, в динамике заболевания и зависимость их уровня от степени тяжести болезни. Определение концентрации указанных цитокинов проведено у 86 детей в возрасте от 13 до 18 лет. Группу сравнения составили 20 условно здоровых детей соответствующего возраста и пола.

Нами было установлено значительное повышение уровня обоих цитокинов в сыворотке крови, которое было наиболее выражено в период обострения бронхиальной астмы, но уровни оставались достоверно высокими также после проведения стандартного лечения и достижения пациентами ремиссии. Также была установлена зависимость выявленных нарушений от степени тяжести заболевания.

Ключевые слова: бронхиальная астма, цитокины, интерлейкин-1, интерлейкин-4.

2. Чернушенко Е. Ф. Иммунология бронхиальной астмы // Укр. пульмонолог. журн. — 2000. — № 2. — С. 19-21.

3. Юлиш Е.И. Антигистаминные средства в практике лечения аллергических заболеваний / Е.И. Юлиш // Здоровье ребенка. - 2011. — №3(30). - С. 83-89.

4. Robert F. Lemanske Jr., MD, William W. Busse, MD Asthma: Clinical expression and molecular mechanisms // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. — 2010 Feb. — Vol. 125, №2. — P. 95-102.

Отримано 10.04.12 D

Smiyan O.I., Kurganska V.O., Moshchych O.P., Sichnenko P.I., Gorbasy V.A.
Medical Institute of Sumy State University, Sumy, Ukraine

CONTENT OF PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN BLOOD SERUM OF CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA OF VARIOUS SEVERITY

Summary. The paper presents the findings of investigation of content of proinflammatory interleukin-1 and anti-inflammatory interleukin-4 in blood serum of children with asthma in the dynamics of disease and dependence of their level on severity of illness. Determination of these cytokines concentration was carried out in 86 children aged from 13 to 18 years. Comparison group consisted of 20 relatively healthy children of appropriate age and gender.

We have established a significant increase of both cytokines level in blood serum, which was most pronounced in acute bronchial asthma, but remained high after standard treatment and remission achieved by patients. There have been define the dependence of disorders on the severity of the disease.

Key words: bronchial asthma, cytokines, interleukin-1, interleukin-4.