



Клінічна педіатрія

ГОРВАСЬ В.А., СМІЯН О.І.
Медичний інститут Сумського державного університету

РОЛЬ ПРОЗАПАЛЬНОГО (ІЛ-8) ТА ПРОТИЗАПАЛЬНОГО (ІЛ-4) ІНТЕРЛЕЙКІНУ В АКТИВНОСТІ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ ПРИ БРОНХОЛЕГЕНЕВІЙ ПАТОЛОГІЇ В ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ

Резюме. Встановлено дисбаланс опозиційних інтерлейкінів у дітей шкільного віку з негоспітальними пневмоніями. Вираженість порушень залежала головним чином від тяжкості перебігу захворювання і не залежала від віку і статі дитини. Нормалізації виявлених порушень продукції досліджених цитокінів після проведеного стандартного лікування не настає. Такі зміни синтезу даних цитокінів можна розглядати як компенсаторну реакцію організму у відповідь на антигенну дію, що може свідчити про активну роль вказаних медіаторів імунної відповіді у формуванні, розвитку, регулюванні імунної відповіді на інфекційні агенти.
Ключові слова: діти, пневмонія, інтерлейкіни.

ІЛ-

Вступ

Останнім часом провідну роль у регуляції імунної відповіді при пневмоніях відводять специфічним медіаторам імунної відповіді — цитокінам (інтерлейкінам). Саме баланс прозапальних та протизапальних цитокінів визначає вираженість та направленість системної запальної реакції. Клінічна картина й особливості перебігу шкільних захворювань, у тому числі й пневмоній, безпосередньо залежать від рівня продукції про- та протизапальних цитокінів та їх впливу на імунорегуляторні й ефекторні імунні механізми [1,4]. Порушення продукції, секретії та рецепції протизапальних цитокінів призводить до глибоких дефектів проти-інфекційного захисту й поглиблює пряму ушкоджуючу дію мікроорганізмів та їх токсинів на легеневу тканину. Збільшення продукції прозапальних цитокінів чи дисбаланс співвідношення опозиційних пулів відіграють важливу роль у патогенезі пневмоній за рахунок підсилення агрегації лейкоцитів до судинного епітелію, стимуляції його прокоагулянтної активності, залучення до зони запалення ефекторних клітин, що посилює патоімунний процес і призводить до цитокіноопосередкованого ураження легень [3]. Усе це свідчить про значну роль про- і протизапальних цитокінів під час різних інфекцій та запальних реакцій. На сьогодні проведено значну кількість досліджень із вивчення цитокінів при пневмоніях [7,8,10,12], але значна більшість їх присвячена вивченню даної проблеми в дорослих. У той же час у сучасній літературі викладені тільки фрагментарні дослідження патогенетичної ролі та терапевтичної ефективності системи цитокінів при пневмоніях у дітей [2, 5,9,11]. Тому визначення ролі цитокінів у розвитку пневмоній у дітей має важливе значення, адже поглиблене вивчення імунопатогенезу запалення легень дозволить покращити якість діагностики, визначити ступінь активності запального процесу та прогноз перебігу даного захворювання.

Матеріали і методи дослідження

З метою вивчення ролі цитокінів у формуванні запального процесу при пневмоніях, їх зміни залежно від форми захворювання нами було проведено визначення концентрації прозапального ІЛ-8 та протизапального ІЛ-4 у сироватці крові дітей із негоспітальними пневмоніями (НП).

Визначення концентрації цитокінів проведено у 120 дітей із пневмоніями віком від 6 до 18 років. Із них було 62 дитини віком від 6 до 12 років і 58 дітей — від 13 до 18 років, які знаходились на лікуванні у відділенні ГРВІ дітей старшого віку Сумської міської дитячої клінічної лікарні. У 52 дітей (43,3 %) перебіг захворювання був середньої тяжкості, у 68 (56,7 %) — тяжким. Групу порівняння склали 29 практично здорових дітей.

Дослідження проводили в гострий період захворювання (1—2-й день госпіталізації) і в період стабільного покращення стану та відміни антибактеріальної терапії (10—14-й день). Результати досліджень, отримані у дітей з НП, порівнювали з аналогічними показниками здорових дітей.

Результати та їх обговорення

Результати досліджень показали, що концентрація ІЛ-4 та ІЛ-8 в сироватці крові не мала чіткої статевої залежності як у дітей із пневмоніями, так і у здорових дітей, тому розподіл їх на групи залежно від статі нами не проводився.

Аналіз отриманих даних показав, що в цілому в дітей із НП в гострий період хвороби відмічався високий рівень обох інтерлейкінів у сироватці крові: рівень ІЛ-4 був підвищений у 2,7 раза, тоді як рівень ІЛ-8 — майже в 5 разів. При цьому підвищений вміст цитокінів спостерігався не у всіх обстежених дітей. Так, підвищення рівня ІЛ-8 відмічалось у 92,5 % дітей. В інших показниках даного цитокіну не відрізнялись від показників здорових дітей. Підвищений рівень ІЛ-4 спо-

ребінка

Таблиця 1. Концентрація цитокінів ІЛ-4 та ІЛ-8 в сироватці крові в дітей із негоспітальними пневмоніями

Показник (пг/мл)	Контрольна група, n = 29	Діти з НП до лікування, n = 120	Діти з НП після лікування, n = 120	Вірогідність розбіжностей		
	1	2	3	1-2	1-3	2-3
ІЛ-4	24,147 ± 0,258	65,844 ± 0,288	54,671 ± 0,626	p < 0,001		
ІЛ-8	27,461 ± 0,743	136,999 ± 0,838	63,676 ± 1,753	p < 0,001		

Таблиця 2. Концентрація цитокінів ІЛ-4 та ІЛ-8 у сироватці крові в дітей із тяжким перебігом негоспіталь-

Показник (пг/мл)	Контрольна група, n = 29	Діти з НП до лікування, n = 68	Діти з НП після лікування, n = 68	Вірогідність розбіжностей		
	1	2	3	1-2	1-3	2-3
ІЛ-4	24,147 ± 0,258	66,896 ± 0,369	57,998 ± 0,679	p < 0,001		
ІЛ-8	27,461 ± 0,743	141,564 ± 1,165	77,734 ± 1,281	p < 0,001		

Таблиця 3. Концентрація цитокінів ІЛ-4 та ІЛ-8 в сироватці крові у дітей із середньотяжким перебігом негоспітальних пневмоній (6-18 років)

Показник (пг/мл)	Контрольна група, n = 29	Діти з НП до лікування, n = 52	Діти з НП після лікування, n = 52	Вірогідність розбіжностей		
	1	2	3	1-2	1-3	2-3
ІЛ-4	24,147 ± 0,258	64,793 ± 0,388	51,344 ± 0,795	p < 0,001		
ІЛ-8	27,461 ± 0,743	132,435 ± 0,749	49,618 ± 1,416	p < 0,001		

стерігався 78,5 % хворих дітей. В інших 21,5 % дітей рівень ІЛ-4 був вірогідно нижчим (13,4 %), а у 8,1 % дітей рівень цього цитокіну не відрізнявся від показників норми.

Після лікування в період реконвалесценції захворювання рівні ІЛ-4 та ІЛ-8 знижувались: рівень ІЛ-8 зменшувався в 2,1 раза, але ще залишався високим порівняно з показниками здорових дітей (p < 0,001) і був збільшений у 2,3 раза. Рівень ІЛ-4 також знижувався, але темпи його зниження були значно нижчими — всього на 17 %, концентрація його в періоді реконвалесценції складала 54,671 ± 0,626 пг/мл, що у 2,2 раза більше порівняно з показниками здорових дітей. Різниця темпів зменшення протизапального та про-запального інтерлейкінів свідчить про тенденцію до зменшення активності запального процесу, але все ж таки підвищені рівні опозиційних цитокінів можуть свідчити про наявність у дітей із НП запального процесу не тільки в періоді виражених клінічних проявів, але і за їх відсутності в періоді реконвалесценції. Уміст цитокінів у дітей із НП подано в табл. 1.

Гострий період при тяжкому перебігу НП у дітей характеризувався збільшенням рівня ІЛ-8 в 5,2 раза порівняно з нормою, рівень ІЛ-4 зростав у 2,7 раза (в обох випадках p < 0,001). У періоді реконвалесценції рівень обох інтерлейкінів залишався високим (p < 0,001): рівень ІЛ-8 був збільшеним у 2,8 раза, ІЛ-4 — у 2,4 раза (табл. 2).

Гострий період при середньотяжкому перебігу НП у дітей, так як і при тяжкому перебігу, характеризувався підвищенням продукції ІЛ-8, але рівень продукції його був менший в 4,8 раза порівняно з показниками норми. Рівень продукції ІЛ-4 збільшувався у 2,6 раза (в обох випадках p < 0,001). У періоді реконвалесценції рівень обох інтерлейкінів у сироватці крові залишався високим (p < 0,001): рівень ІЛ-8 був збільшеним у 1,8 раза, ІЛ-4 — у 2,1 раза (табл. 3).

При порівнянні показників рівня цитокінів залежно від характеру перебігу захворювання виявлено, що концентрація цитокінів у сироватці крові в дітей у гострий період була високою порівняно з контрольною групою як при тяжкому перебігу, так і при середньотяжкому перебігу пневмоній, але більш висока продукція цитокінів спостерігалась у дітей із тяжким перебігом (p < 0,001). Так, рівень ІЛ-4 в сироватці крові в гострому періоді тяжкого перебігу хвороби був збільшений у 2,8 раза, тоді як при перебігу середньої тяжкості у 2,6 раза порівняно з аналогічним показником здорових дітей. Рівень ІЛ-8 при тяжкому перебігу збільшувався у 5,1 раза, а при середньотяжкому — у 4,8 раза (в обох випадках p < 0,001) (табл. 4). Більш виражена продукція інтерлейкінів при тяжкому перебігу захворювання може свідчити про інтенсивність запального процесу при пневмоніях, тим більше, що нами знайдений прямий кореляційний зв'язок між тяжкістю стану і рівнем ІЛ-8 (r = 0,64, p < 0,001), ІЛ-4 (r = 0,43, p < 0,05). Це дає підставу розглядати рівень

інтерлейкінів у сироватці крові як маркери активності запального процесу.

Аналіз риння інтерлейкінів у сироватці крові в дітей залежно від віку дитини показав, що рівень обох інтерлейкінів у здорових дітей старшої вікової групи був вищим порівняно з показниками дітей молодшої групи (p < 0,001). Нами не було знайдено кореляційного зв'язку між віком дитини і концентрацією інтерлейкінів у сироватці крові. Тому безпосередньо показники концентрації інтерлейкінів у дітей із НП різних вікових категорій між собою не порівнювались. У дітей із середньотяжким перебігом хвороби в гострий період рівень інтерлейкінів був підвищений в обох вікових групах. Рівень протизапального інтерлейкіну-4 у старшій віковій групі був збільшений у 2,6 раза, у молодшій — у 2,8 раза порівняно з аналогічними показниками здорових дітей. Продукція прозапального інтерлейкіну-8 була

Таблиця 4. Порівняльна таблиця рівня цитокінів у дітей з середньотяжким і тяжким перебігом негоспітальних пневмоній до лікування (6–18 років)

Показник (пг/мл)	Контрольна група, n = 29	Середньотяжкий перебіг, n = 52	Тяжкий перебіг, n = 68	Вірогідність розбіжностей		
	1	2	3	1-2	1-3	2-3
ІЛ-4	24,147 ± 0,258	64,793 ± 0,388	66,896 ± 0,369	p < 0,001		
ІЛ-8	27,461 ± 0,743	132,435 ± 0,749	141,564 ± 1,163	p < 0,001		

Таблиця 5. Уміст цитокінів у сироватці крові в дітей із середньотяжким перебігом негоспітальних пневмоній залежно від віку й періоду захворювання

Показник (пг/мл)	Здорові діти		Періоди захворювання			
			Гострий період		Період реконвалесценції	
	6–12 років (n = 15)	13–18 років (n = 14)	6–12 років (n = 62)	13–18 років (n = 58)	6–12 років (n = 62)	13–18 років (n = 58)
ІЛ-4	23,19 ± 0,34	25,10 ± 0,26	64,29 ± 0,66***	65,29 ± 0,40***	50,69 ± 1,43*	51,99 ± 0,69*
ІЛ-8	26,09 ± 0,52	28,83 ± 1,35	129,10 ± 0,88***	135,77 ± 0,71***	49,54 ± 1,05*	49,69 ± 2,67*

Примітки: * — вірогідність відмінностей порівняно з показниками здорових дітей, p < 0,001; ** — вірогідність відмінностей порівняно з показниками гострого періоду (до лікування) та реконвалесценції (після лікування), p < 0,001. більш значною — у 4,7 рази більше в дітей старшої вікової групи і у показників здорових дітей: рівень ІЛ-8 залишався підвищеним у 2,9

Таблиця 6. Уміст цитокінів у сироватці крові в дітей із тяжким перебігом негоспітальних пневмоній залежно від віку і періоду захворювання

Показник (пг/мл)	Здорові діти		Періоди захворювання			
			Гострий період		Період реконвалесценції	
	6–12 років (n = 15)	13–18 років (n = 14)	6–12 років (n = 62)	13–18 років (n = 58)	6–12 років (n = 62)	13–18 років (n = 58)
ІЛ-4	23,19 ± 0,34	25,10 ± 0,26	65,52 ± 0,58***	68,27 ± 0,21***	56,93 ± 1,28*	59,06 ± 0,39*
ІЛ-8	26,09 ± 0,52	28,83 ± 1,35	137,92 ± 0,90***	145,21 ± 1,83***	75,12 ± 1,72*	80,35 ± 1,77*

Примітки: * — вірогідність відмінностей порівняно з показниками здорових дітей, p < 0,001; ** — вірогідність відмінностей порівняно з показниками гострого періоду (до лікування) та реконвалесценції (після лікування), p < 0,001.

4,9 рази — молодшої. У період реконвалесценції рівні обох інтерлейкінів помітно зменшувались: рівень прозапального ІЛ-8 зменшувався на 63,5 % у дітей старшої вікової групи і на 61,7 % — у дітей молодшого віку, причому зменшення його рівня корелювало зі зменшенням клінічних проявів захворювання (r = 0,58, p > 0,05) в обох вікових групах. Меншою мірою зменшувалась продукція ІЛ-4: на 20,4 і 21,2 % у відповідних вікових групах. Залежності зменшення концентрації його від клінічних проявів знайдено не було. У той же час показники цитокінів залишались високими порівняно з показниками дітей контрольної групи. Так, рівень іттерлейкіну-4 залишався збільшеним у 2,1 рази в обох вікових групах, а рівень інтерлейкіну-8 — у 1,7 і 1,8 рази відповідно (табл. 5).

Більш виражена динаміка показників рівня інтерлейкінів спостерігалась при тяжкому перебігу НП. Рівень протизапального ІЛ-4 в гострий період збільшувався практично однаково в обох вікових групах — в 2,7 і 2,8 рази, протизапального — в 5,0 і 5,3 рази відповідно. У період реконвалесценції концентрація обох цитокінів зменшувалась, але темпи зниження її були меншими порівняно з хворими дітьми із середньотяжким перебігом. Так, концентрація прозапального ІЛ-8 зменшувалась на 44,7 % у дітей старшого віку і на 45,6 % у дітей молодшого віку. Продукція протизапального інтерлейкіну-4 зменшувалась на 13,5 і 13,2 % у дітей відповідних вікових категорій, і їх значення значно більше відрізнялися від

ребенка, ІЛ-4 — у 2,4 рази для дітей відповідних вікових груп (табл. 6). Була виявлена слабка, але вірогідна корелятивна залежність між покращенням стану і зменшенням клінічних проявів та зниженням рівня ІЛ-8 (r = 0,32, p > 0,05). Такі більш виражені зміни продукції інтерлейкінів (особливо ІЛ-8) у дітей як з тяжким, так і з середньотяжким перебігом захворювання в період реконвалесценції можуть свідчити про те, що активність запального процесу, навіть за відсутності клінічних проявів, зберігається, особливо в дітей із тяжким перебігом хвороби, що потребує подальшого лікарського нагляду.

Отже, при негоспітальних пневмоніях у дітей збільшується продукція цитокінів, як прозапального ІЛ-8, так і протизапального ІЛ-4. Значною мірою у гострий період захворювання збільшується рівень продукції прозапального ІЛ-8, що свідчить про виражену активність запального процесу. У процесі лікування синтез ІЛ-8 зменшується паралельно з регресуванням клінічних проявів. Темпи зменшення його продукції значно більші порівняно з показниками ІЛ-4. У період реконвалесценції, за відсутності клінічних проявів захворювання, рівень ІЛ-8 залишається підвищеним, що свідчить про незавершеність запального процесу. Синтез протизапального ІЛ-4 на початку захворювання також підвищений, але значно менший, і темпи зниження його синтезу в динаміці

ребенка

захворювання повільніші, що може свідчити про структурну перебудову імунної відповіді в бік протизапальної направленості.

Аналогічна динаміка змін синтезу опозиційних цитокінів не залежить від віку й статі дитини, перебігу захворювання і спостерігається при різних ступенях тяжкості хвороби. Більш виражені зміни характерні для важкого перебігу. Це дозволяє вважати підвищений рівень вищевказаних цитокінів одним із критеріїв активності запального процесу та тяжкості перебігу захворювання.

Чітке визначення пропорційності змін концентрацій між опозиційними пулами цитокінів дозволяє виявити динаміку розвитку активності запального процесу. У наших дослідженнях співвідношення *IL-8/IL-4* в гострий період складає більше 2, в період реконвалесценції в цілому — 1,2—1,3. У той же час при середньотяжкому перебігу захворювання в період реконвалесценції такий коефіцієнт складає менше одиниці й переважає протизапальний компонент імунної відповіді, а у здорових дітей він склав 1—1,1.

значення і дозволить оптимізувати тактику лікування в подальшому, особливо в період реконвалесценції у дітей з ускладненим перебігом пневмоній, коли клінічні прояви згасають і постає питання про продовження антибіотико-терапії.

Висновки

1. У дітей із НП шкільного віку виявлені значні зміни цитокінового ланцюжка імунної системи організму, які проявлялися в період розпаду захворювання підвищенням в сироватці крові інтерлейкінів-4 і 8.

2. Вірогідно висока продукція інтерлейкінів спостерігалася в пацієнтів із тяжким перебігом захворювання порівняно із середньотяжким. Це дає підстави розглядати зміни рівнів цих цитокінів як маркери активності запального процесу.

3. У період ранньої реконвалесценції у хворих із НП спостерігалось зниження рівнів інтерлейкінів-4 і 8. Але повної нормалізації цих показників не відбувалося.

4. Визначення концентрації прозапальних і протизапальних цитокінів може слугувати додатковим критерієм прогнозу захворювання та ефективності проведеного лікування.

Горбась В.А., Смиян О.І.

Медицинский институт Сумского государственного университета

РОЛЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО (IL-8) И ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНОГО (IL-4) ИНТЕРЛЕЙКИНА В АКТИВНОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА ПРИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Резюме. Установлен дисбаланс оппозиционных интерлейкинов у детей школьного возраста с негоспитальными пневмониями. Выраженность нарушений зависела главным образом от тяжести течения заболевания и не зависела от возраста и пола ребенка. Нормализация выявленных нарушений продукции исследуемых цитокинов после проведенного стандартного лечения не наступала. Такие изменения синтеза данных цитокинов можно рассматривать как компенсаторную реакцию организма в ответ на антигенное действие, что может свидетельствовать об активной роли медиаторов иммунного ответа в формировании, развитии, регулировании иммунного ответа на инфекционные агенты.

Ключевые слова: дети, пневмония, интерлейкины.

Список літератури

1. Березний В.В., Марушко Т.В., Кожара Ю. О. Характеристика клітинного імунітету та цитокінового статусу у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом// ПАТ.-2006. — №1. — С19-23.
2. Дестярева М.В., Володин Н.Н., Бахтиян К.К., Солдатов И.Г., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Кривицкая Л.Н. Особенности продукции цитокинов, субпопуляционного состава лимфоцитов и функционального состояния нейтрофилов при неонатальных пневмониях и способы иммунокоррекции // Медицинская иммунология. — 2000. - Т. 2, № 1. - С. 69-76.
3. Маркелова Е.В., Гельцер Б.И., Корявченкова КВ., Костюшкова А.В. Состояние системы цитокинов при нозокомиальных пневмониях// Оригинальные статьи. — 2003. — № 1. — С. 47-49.
4. Симбирцев А.С. Механизмы иммуностимулирующего действия интерлейкина-1 // Медицинская иммунология. — 1999. — Т. 1, №3-4. - С. 133-134.
5. Bessie H, Mendel C, Strausberg R., Gurary N., Aloni D., Sirota L. Effects of Dexamethasone on IL-1 β , IL-6, and TNF- α Production by Mononuclear Cells of Newborns and Adults // Biology of the Neonate. — 1999. - Vol. 71. - P. 225-233.
6. Eboriadou M., Hatzirilianou A., Haidopoulou K. Serum levels of IL-6, IL-8 and IL-12 cytokines in children with pneumonia//Eur. Resp. J. - 1998. - № 12 (28). - P. 1365.
7. Kampf C, Relova A.J., Sandier S. Effect of TNF- α , TNF- γ and IL- β on normal bronchial epithelial cells // Eur. Respir. J. — 1999. - № 14(1). - P. 84-91.
8. Leviton A., Paneth N., Reuss M.L. et al. Maternal Infection, Fetal Inflammatory Response, and Brain Damage in Very Low Birth Weight Infants//Pediatric Research. — 1999. — Vol. 45, №5.
9. O'Brien D.P., Briles D.E., Szalai A.H. Tumor necrosis factor alpha receptor 1 is important for survival from Streptococcus pneumoniae infections//Infect. and Immun. - 1999. - № 67(2). - P. 595-601.
10. Standiford T.J., Kunkel S.L., Greenberger M.J. Expression and regulation of chemokines in bacterial pneumonia // J. Leukocyte Biol. — 1996. - № 59 (1). - P. 24-28.
11. Seghaye M.-C., Heyl W., Grabitz R.G., Schumacher K, von Bernuth G., Rath W., Duchateau J. The Production of Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines in Neonates Assessed by Stimulated Whole Cord Blood Culture and by Plasma Levels at Birth // Biology of the Neonate. — 1998. - Vol. 73, № 4. - P. 220-227.
12. Tu W., Cheung P.-T., Lau Y.-L. IGF-1 Increases Interferon- γ and IL-6 mRNA Expression and Protein Production in Neonatal Mononuclear Cells//Pediatric Research. — 1999. — Vol. 46, № 6.

Отримано 27.07.09 0

Gorbats' V.A., Smiyani O.I.

Medical Institute of Sumy State University, Ukraine

ROLE OF PRO-INFLAMMATORY (IL-8) AND ANTI-INFLAMMATORY (IL-4) INTERLEUKIN IN INFLAMMATORY ACTIVITY IN SCHOOL CHILDREN WITH BRONCHOPULMONARY PATHOLOGY

Summary. It was revealed the imbalance of oppositional interleukins in schoolchildren with non-hospital pneumonia. Disorder intensity depended mainly on severity of a disease course and did not depend on age and a sex of a child. Normalization of revealed impairments of investigated cytokines production after standard treatment did not come. Such changes of synthesis of these cytokines could be considered as organism compensatory responsiveness to antigen action that can be the evidence of an active role of the immune answer mediators in formation, development, regulation of the immune answer to infectious agents.

Keywords: children, pneumonia, interleukins.