УДК [616.24 – 002 – 06: 616.155.194] – 053.2

ДИНАМІКА ІНТЕРЛЕЙКІНІВ 4 ТА 8 У ДІТЕЙ ПЕРЕДДОШКІЛЬНОГО І ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ, АСОЦІЙОВАНУ ІЗ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЮ АНЕМІЄЮ

О.І. Сміян, Х.І. Василишин, Т.П. Бинда

Вступ

Серед усіх соматичних захворювань у дітей, незважаючи на існуючі методи профілактики та лікування, хвороби органів дихання продовжують займати значне місце. Одним із досить поширених захворювань дитячого віку, яке характеризується високим рівнем летальності, є пневмонія [1].

Згідно з дослідженнями, проведеними в останні роки, патогенез негоспітальної пневмонії (НП) є багатогранний і до кінця не з’ясований. Важливу роль у патогенезі запалення взагалі, та пневмонії зокрема, відіграють цитокіни, що відображають стан специфічних і неспецифічних запальних реакцій організму та мають велике діагностичне і прогностичне значення. Відомо, що імунна відповідь при пневмонії включає різноспрямовані типи ефекторних механізмів, кожен з яких оптимальний щодо певних патогенів. При цьому субпопуляції Т - хелперів відіграють ключову роль у регуляції функцій імуноцитів за допомогою продукції цитокінів, що володіють опозиційними (про - та протизапальними) ефектами [2–4].

Цитокінами називають велику групу біологічно активних пептидів, яким властива гормоноподібна дія, що полягає у забезпеченні взаємодії клітин імунної, кровотворної, ендокринної та нервової систем з метою залучення їх до організації і регуляції захисних реакцій на рівні організму. У рамках імунної системи цитокіни здійснюють взаємозв'язок між неспецифічними захисними реакціями і специфічним імунітетом, діючи в обох напрямках [3, 4].

Ендотеліоцити легеневих капілярів є важливим джерелом інтерлейкіну-8, який займає одне з найважливіших місць у патофізіології гострих легеневих пошкоджень. Даний цитокін можна використовувати для диференціальної діагностики уражень легень та інших органів [3, 5].

У той же час відомо, що інтерлейкін-4 посилює експресію антигенів гістосумісності II класу (MHC II) у неактивних В-клітинах; а також синтез імуноглобулінів IgG і IgE після стимуляції ліпополісахаридом, підтримує життєздатність і ріст інтактних Т-клітин, підвищує активність цитотоксичних Т-лімфоцитів, посилює проліферацію попередників гемопоезу у відповідь на ростові фактори. Терапевтичний

потенціал цитокіну пов'язаний з його можливістю відновлювати клітинний і гуморальний імунітет [4, 6].

Дані інтерлейкіни долучені до інфекційно-запального процесу на рівні імунних механізмів ефекторної ланки. Саме баланс про- та протизапальних цитокінів впливає на клінічну картину, перебіг захворювання, імунорегуляторні й ефекторні імунні механізми [4–6].

Метою роботи було вивчення рівня про- та протизапальних (IL-8 та IL-4) цитокінів у сироватці крові дітей переддошкільного і дошкільного віку з негоспітальними пневмоніями (НП) у залежності від супутньої залізодефіцитної анемії (ЗДА) та встановлення їх діагностичного значення.

Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням знаходилась 121 дитина (70 хлопчиків та 51 дівчинка) переддошкільного і дошкільного віку (від 1 до 7 років), хвора на негоспітальну пневмонію, яка була госпіталізована до інфекційного відділення №1 та №2 КУ «Сумська міська дитяча клінічна лікарня св. Зінаїди» у 2011–2013 роках.

Групу контролю склали 37 здорових дітей відповідного віку та статі.

За віком пацієнти поділені на дві групи: I група – діти віком від 1 до 3 років (62 дітей); II група – хворі від 3 до 7 років (59 дітей). Залежно від наявності ЗДА легкого ступеня діти обох груп поділені на підгрупи: підгрупа А – хворі на НП без ЗДА; підгрупа Б – пацієнти з НП із ЗДА. До ІА групи входило 29 дітей, ІБ – 33, ІІА – 31, ІІБ – 28 хворих.

I група контролю включала 18 практично здорових дітей переддошкільного віку, II група контролю - 19 дітей дошкільного віку.

Для верифікації діагнозу негоспітальної пневмонії у обстежених використовувалися дані клініко-анамнестичного та лабораторно–інструментального досліджень згідно з Протоколом МОЗ України про надання медичної допомоги дітям з пневмонією від 13.01.2005 р. № 18 [7].

Концентрацію інтерлейкінів 4 та 8 у сироватці крові визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням тест-систем для ІФА.

Дослідження проводили в гострий період захворювання (на 1–2 добу госпіталізації до стаціонару) та в період ранньої реконвалесценції й відміни етіотропного лікування (на 10–14 добу).

Статистична обробка отриманих результатів проводилась за допомогою стандартної статистичної комп’ютерної системи „Microsoft Excel”, адаптованої до медико-біологічних досліджень із використанням критерію Стьюдента (t) для оцінки

достовірності різниці абсолютних значень середніх величин. При t - 1,96, p<0,05 – різниця між показниками значима.

Результати та їх обговорення

Результати проведених досліджень показали, що у дітей як переддошкільного, так і дошкільного віку, хворих на негоспітальну пневмонію, відмічались зміни вмісту про- та протизапальних інтерлейкінів.

У гострий період захворювання рівні IL-4 і IL-8 достовірно підвищувалися: концентрація протизапального інтерлейкіну зростала в 5 разів відносно показників практично здорових дітей, а прозапального – у 282 рази. На початку захворювання рівень IL-8 у пацієнтів, незалежно від віку, зростав до 62,23±3,98 пг/мл проти 0,22±0,02 пг/мл у дітей контрольної групи (p<0,001).

Збільшення концентрації прозапального інтерлейкіну-8 можна пояснити, як реакцію клітин моноцитарно-макрофагальної ланки на антигенний подразник.

Концентрація IL-4 у період розпалу захворювання була підвищена у пацієнтів обох груп і складала в середньому 109,18±2,63 пг/мл, у порівнянні з даними дітей групи контролю - 21,35±1,12 пг/мл (p<0,001) (табл.1). Концентрація прозапального IL-8 у період ранньої реконвалесценції достовірно знижувалась (p<0,001), але залишалась на високому рівні і не наближалась до показників групи контролю (p<0,001), що свідчить про збереження у дітей запального процесу не тільки в періоді виражених клінічних проявів, але й за їх відсутності. Поряд із тим вміст у сироватці крові протизапального інтерлейкіну-4 достовірно зростав (p<0,001) і суттєво перевищував показники групи здорових дітей (p<0,001) (табл.1), що можливо, свідчить про зниження активності запального процесу та високий рівень активації протизапальних механізмів імунного захисту в цей період.

При цьому, відмінності значень показників про- та протизапального інтерлейкінів від віку та статі дітей виявлено не було, але спостерігалась залежність від наявності супутньої ЗДА.

При аналізі вмісту інтерлейкіну-8 у дітей ІА групи на початку захворювання встановлено достовірне його збільшення щодо показника дітей І групи контролю (p<0,001). Концентрація інтерлейкіну-4 у пацієнтів ІА групи також вірогідно підвищувалася (p<0,001). У хворих ІБ групи відмічалось зростання рівня інтерлейкіну-8 проти показників у практично здорових дітей (p<0,001) і пацієнтів ІА групи (p<0,05). Вміст інтерлейкіну-4 у хворих ІБ групи також підвищувався відносно показників у дітей І контрольної (p<0,001) та ІА груп (p<0,05).

Аналогічні зміни спостерігались і в дітей дошкільного віку. У гострому періоді НП у хворих ІІА групи концентрація інтерлейкіну-8 достовірно збільшувалась порівняно з даними дітей групи контролю ($p<0,001$). Вміст інтерлейкіну-4 у сироватці крові дітей ІІА групи підвищився щодо показника у практично здорових дітей ($p<0,001$). У хворих ІІБ групи концентрація інтерлейкіну-8 достовірно підвищилася щодо даних дітей ІІ групи контролю ($p<0,001$) та ІІА групи ($p<0,05$). Рівень інтерлейкіну-4 у пацієнтів ІІБ групи зріс відносно даних практично здорових ($p<0,001$) та дітей ІІА групи ($p<0,001$). Достовірних відмінностей між відповідними показниками в дітей І та ІІ груп встановлено не було.

Порушення продукції, рецепції та секреції протизапальних цитокінів призводить до глибоких дефектів у антиінфекційному захисті, аж до розвитку «імунологічного паралічу», що посилює пряму пошкоджуючи дію мікроорганізмів і їх токсинів на легеневу тканину. Також, збільшення секреції прозапальних цитокінів або дисбаланс співвідношення опозиційних пулів можуть грати важливу роль у патогенезі пневмоній за рахунок посилення агрегації лейкоцитів до судинного ендотелію, стимуляції його прокоагулянтної активності, залучення у вогнище запалення надлишку ефекторних клітин, що, зрештою, підсилює патоімунологічний каскад і може призводити до цитокін-опосередкованого пошкодження легень [2, 4].

У періоді реконвалесценції змінені показники покращувались, однак виразність цих зсувів також залежала від наявності ЗДА у дітей. У пацієнтів переддошкільного віку з НП без ЗДА встановлено достовірне зниження рівня інтерлейкіну-8 щодо показника гострого періоду ($p<0,001$). Вміст інтерлейкіну-4 у хворих цієї групи в динаміці лікування підвищувався ($p<0,01$). Поряд із тим нормалізації обох показників не відбувалось ($p<0,001$). У дітей з НП із ЗДА спостерігалось зниження вмісту інтерлейкіну-8, який був достовірно нищим за дані показники хворих у гострому періоді ($p<0,001$), проте вищим за дані показники у дітей І контрольної групи ($p<0,001$) та хворих з НП без ЗДА ($p<0,05$). У сироватці крові пацієнтів з НП із ЗДА встановлено підвищення рівня інтерлейкіну-4 щодо даних показників хворих у гострому періоді ($p<0,001$), практично здорових ($p<0,001$) і дітей з НП без ЗДА ($p<0,05$).

У реконвалесцентів дошкільного віку з НП без ЗДА після проведеного лікування концентрація інтерлейкіну-8 достовірно знизилася щодо показника у хворих на початку лікування ($p<0,01$). Вміст інтерлейкіну-4 у пацієнтів цієї групи в динаміці лікування підвищився ($p<0,05$). У той же час, рівня практично здорових дітей дані показники не досягали ($p<0,001$). У пацієнтів із НП із ЗДА у кінці лікування рівень інтерлейкіну-8 був нищим щодо даного показника у дітей на початку лікування ($p<0,01$), та достовірно вищим проти даного показника у реконвалесцентів ІІА ($p<0,05$) і дітей ІІ групи контролю

(p<0,001). Аналіз вмісту інтерлейкіну-4 у хворих ІІБ групи встановив його достовірне підвищення порівняно з показниками в гострому періоді (p<0,001), пацієнтів з НП без ЗДА (p<0,05) і дітей ІІ групи контролю (p<0,001). Достовірних відмінностей між відповідними показниками в дітей переддошкільного і дошкільного віку встановлено не було.

У періоді ранньої реконвалесценції рівень IL-8 залишався підвищеним при відсутності клінічних проявів захворювання, що свідчить про незавершеність запального процесу. Синтез протизапального IL-4 в динаміці захворювання значно збільшувався, особливо при супутній залізодефіцитній анемії, що може свідчити про структурну перебудову імунної відповіді в бік протизапальної направленості і про нормальний перебіг запального процесу зі стимуляцією гуморальної, клітинної та місцевої ланок захисту [3].

Висновки.

1. У дітей переддошкільного і дошкільного віку в гострому періоді негоспітальної пневмонії характерним є підвищення вмісту прозапального інтерлейкіну-8 та протизапального інтерлейкіну-4 в усіх пацієнтів. У той же час, у хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану із залізодефіцитною анемією дані показники були достовірно вищими порівняно з показниками дітей, хворих на негоспітальну пневмонію без залізодефіцитної анемії (p<0,05).
2. У періоді реконвалесценції в усіх пацієнтів рівень інтерлейкіну-8 достовірно знижувався (p<0,01), але не досягав показників вікової норми (p<0,001), тоді як концентрація інтерлейкіну-4 достовірно підвищувалася (p<0,001). Поряд з тим у хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану із залізодефіцитною анемією легкого ступеня зміни концентрацій інтерлейкіну-8 та інтерлейкіну-4 були більш значними, на відміну від пацієнтів із негоспітальною пневмонією без залізодефіцитної анемії (p<0,05).

Таблиця 1 - Концентрація IL-4 та IL-8 у сироватці крові дітей переддошкільного та дошкільного віку з негоспітальною пневмонією

Показник (пг/мл)	Контрольна група n =37	Діти з НП на початку лікування n=121	Діти з НП наприкінці лікування n=66
	1	2	3
IL-4	21,35±1,12	109,18±2,63 $p_{1-2}<0,001$	151,37±5,61 $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
IL-8	0,22±0,02	62,23±3,98 $p_{1-2}<0,001$	27,22±3,98 $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$

Примітки: $P_{1–2}$ – різниця між показниками дітей групи контролю та основної групи на початку лікування; $P_{1–3}$ – різниця між показниками дітей групи контролю та основної групи наприкінці лікування; $P_{2–3}$ – різниця між показниками дітей основної групи на початку та наприкінці лікування.

Таблиця 2 - Динаміка рівня цитокінів у дітей переддошкільного віку, хворих на НП, асоційовану із ЗДА

Показник (пг/мл)	Контрольна група n =18	I група n=62			
		ІА n=29		ІБ n=33	
		на початку лікування n=29	наприкінці лікування n=16	на початку лікування n=33	наприкінці лікування n=17
	1	2	3	4	5
IL-4	22,44±1,61	103,98±4,05 p_{1-2}<0,001	139,61±12,50 p_{1-3}<0,001 p_{2-3}<0,01	121,00±6,63 p_{1-4}<0,001 p_{2-4}<0,05	171,32±8,56 p_{1-5}<0,001 p_{3-5}<0,05 p_{4-5}<0,001
IL-8	0,21±0,03	50,17±8,97 p_{1-2}<0,001	19,19±5,77 p_{1-3}<0,001 p_{2-3}<0,01	73,24±6,75 p_{1-4}<0,001 p_{2-4}<0,05	36,17±5,79 p_{1-5}<0,001 p_{3-5}<0,05 p_{4-5}<0,01

Примітки: $P_{1–2}$ – різниця між показниками дітей групи контролю та ІА групи на початку лікування; $P_{1–3}$ – різниця між показниками дітей групи контролю та ІА групи наприкінці лікування; $P_{2–3}$ – різниця між показниками дітей ІА групи на початку та наприкінці лікування; $P_{1–4}$ – різниця між показниками дітей групи контролю та ІБ групи на початку лікування; $P_{2–4}$ – різниця між показниками дітей ІА та ІБ груп на початку лікування; $P_{1–5}$ – різниця між показниками дітей групи контролю та ІБ групи наприкінці лікування; $P_{4–5}$ – різниця між показниками дітей ІБ групи на початку та наприкінці лікування; $P_{3–5}$ – різниця між показниками дітей ІА та ІБ груп наприкінці лікування.

Таблиця 3 - Динаміка рівня цитокінів у дітей дошкільного віку, хворих на НП

Показник (пг/мл)	Контрольна група n =19	II група n=59			
		IIА n=31		IIБ n=28	
		на початку лікування n=31	наприкінці лікування n=17	на початку лікування n=28	наприкінці лікування n=16
	1	2	3	4	5
IL-4	20,32±1,59	99,24±4,58 p_{1-2}<0,001	130,81±12,41 p_{1-3}<0,001 p_{2-3}<0,05	111,61±4,08 p_{1-4}<0,001 p_{2-4}<0,05	163,76±8,84 p_{1-5}<0,001 p_{3-5}<0,05 p_{4-5}<0,001
IL-8	0,23±0,03	50,53±6,42 p_{1-2}<0,001	17,92±4,76 p_{1-3}<0,001 p_{2-3}<0,01	74,70±9,00 p_{1-4}<0,001 p_{2-4}<0,05	35,62±7,09 p_{1-5}<0,001 p_{3-5}<0,05 p_{4-5}<0,01

Примітки: $P_{1–2}$ – різниця між показниками дітей групи контролю та IIА групи на початку лікування; $P_{1–3}$ – різниця між показниками дітей групи контролю та IIА групи наприкінці лікування; $P_{2–3}$ – різниця між показниками дітей IIА групи на початку та наприкінці лікування; $P_{1–4}$ – різниця між показниками дітей групи контролю та IIБ групи на початку лікування; $P_{2–4}$ – різниця між показниками дітей IIА та IIБ груп на початку лікування; $P_{1–5}$ – різниця між показниками дітей групи контролю та IIБ групи наприкінці лікування; $P_{4–5}$ – різниця між показниками дітей IIБ групи на початку та наприкінці лікування; $P_{3–5}$ – різниця між показниками дітей IIА та IIБ груп наприкінці лікування.

Література

1. Марушко Ю.В., Шеф Г.Г., Мовчан О.С., Зелена Н.А. Досвід застосування препарату цефодокс у комплексній терапії позалікарняної пневмонії у дітей різних вікових груп. Здоровье ребенка 2013; 1(44): 64–68.
2. Цимбаліста О.Л., Гаріджук Л.І. Характеристика цитокінового статусу у дітей раннього віку з ускладненою пневмонією на тлі залізодефіцитної анемії. Перинатология и педиатрия 2011; 1(45): 66–69.
3. Щеглова М.Ю. Система цитокинов в норме и при болезнях органов дыхания. Бюл. физиологии и патологии дыхания 2005; 2: 93–97.
4. Регеда М.С., Регеда М.М., Челпанова І.В., Мироненко С.І. Пневмонія: Монографія. Вид. п’яте, доп. та перероб. – Львів, 2012. – 155 с.
5. Decramer M., Roussos C.S., Rodriguez-Roisin R. Cytokines and obstructive lung disease: introduction. Eur. Respir. J. 2004; 18(34): 1–2.
6. Bauer T.T., Monton C., Torres A. et al. Comparison of systemic cytokine levels in patients with acute respiratory distress syndrome, severe pneumonia, and controls. Thorax 2000; 55(1): 46–52.
7. Наказ МОЗ України № 18 «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія» від 13.01.2005 р. Київ, 2005. – 58 с.

Сміян О.І. Динаміка інтерлейкінів 4 та 8 у дітей переддошкільного і дошкільного віку, хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану із залізодефіцитною анемією [Текст]/ О.І. Сміян, Х.І.Василишин, Т.П.Бинда // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии .- 2013.-Т.4.-№3.-С.18-22.