

О. І. СМІЯН, В. А. ПЛАХУТА, Т. П. БИНДА, С. В. ПОПОВ

ДИНАМІКА ВМІСТУ ЦИТОКІНІВ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ З ГОСТРИМ ОБСТРУКТИВНИМ БРОНХІТОМ НА ФОНІ ТИМОМЕГАЛІЇКафедра педіатрії післядипломної освіти (зав. – проф. О. І. Сміян)
Сумського університету <smiyana@ukr.net>

У статті наведено дані про вміст про- та протизапальних цитокінів у дітей раннього віку з гострим обструктивним бронхітом (ГОБ) на фоні тимомегалії. У 101 дитини визначали вміст ІЛ-6 та ІЛ-10 у сироватці крові в період загострення захворювання та на етапі ранньої реконвалесценції. Встановлено, що в усіх дітей з тимомегалією в перші дні хвороби підвищувалося продукування прозапального ІЛ-6 та зберігався низький рівень протизапального ІЛ-10. У період реконвалесценції у хворих на ГОБ з тимомегалією рівень ІЛ-6 знижувався, а рівень ІЛ-10 підвищувався, проте не досягав рівня здорових дітей.

Ключові слова: діти, обструктивний бронхіт, тимомегалія, інтерлейкін-6, інтерлейкін-10.

Вступ. Проблема гострих запальних захворювань органів дихання, зокрема гострого обструктивного бронхіту (ГОБ), у дітей раннього віку залишається актуальною у педіатричній практиці як в Україні, так і за кордоном у зв'язку із значним поширенням (250 випадків на 1000 дітей) і стабільним збільшенням кількості хворих за останні роки (за 10 років захворюваність підвищилась в 3,6 раза) [1, 4].

Імунна система є одним з основних компонентів, що беруть участь у патогенезі бронхолегеневих захворювань, оскільки саме через неї опосередковується дія інфекційного агента [8]. Одним з центральних органів імунної системи є вилочкова залоза, яка одночасно належить і до секреторних органів, оскільки її епітеліальні клітини синтезують і секретують пептидні субстанції, що забезпечують дозрівання Т-лімфоцитів на периферії [3].

Епітеліальні клітини вилочкової залози секретують ряд прозапальних цитокінів, одним з яких є інтерлейкін-6 (ІЛ-6), що забезпечує імунну відповідь на проникнення збудника інфекційного захворювання, а також інших речовин, яким притаманні антигенні властивості. Разом з тим ІЛ-10 належить до гуморальних факторів, здатних пригнічувати розмноження частини активованих Т-лімфоцитів [12]. Баланс про- та протизапальних цитокінів необхідний для формування адекватного адаптивного імунітету та системних механізмів природної резистентності організму. Тому порушення останнього може призвести до значної локальної активації запалення та його генералізації з подальшим швидким виснаженням імунної системи [5, 8]. Проте недостатньо вивчено питання щодо ролі цитокінів у регуляції запального процесу при ГОБ на фоні тимомегалії (ТМ) у дітей раннього віку [3, 5, 13].

Мета дослідження – вивчення рівня опозиційних (ІЛ-6 та ІЛ-10) цитокінів у сироватці крові дітей раннього віку з ГОБ залежно від супутньої тимомегалії.

Матеріали і методи. Клінічне дослідження проводили на базі інфекційного відділення № 1 КУ «Сумська міська дитяча клінічна лікарня св. Зінаїди» у 2012–2013 рр. Під нашим спостереженням знаходилась 101 дитина (61 хлопчик та 40 дівчаток), хвора на ГОБ. Середній вік хворих – $(9,57 \pm 0,80)$ міс. Діагноз верифікували на основі скарг батьків хворих дітей, даних анамнезу, об'єктивних симптомів, результатів лабораторних та інструментальних методів дослідження згідно з наказом МОЗ України про надання медичної допомоги дітям з гострим обструктивним бронхітом від 13.01.2005 р. № 18 [7]. Вилочкову залозу досліджували за стандартними методами з використанням двовимірного приладу. Діагноз «тимомегалія» встановлювали за даними ультразвукового дослідження залози відповідно до нормативних даних [11].

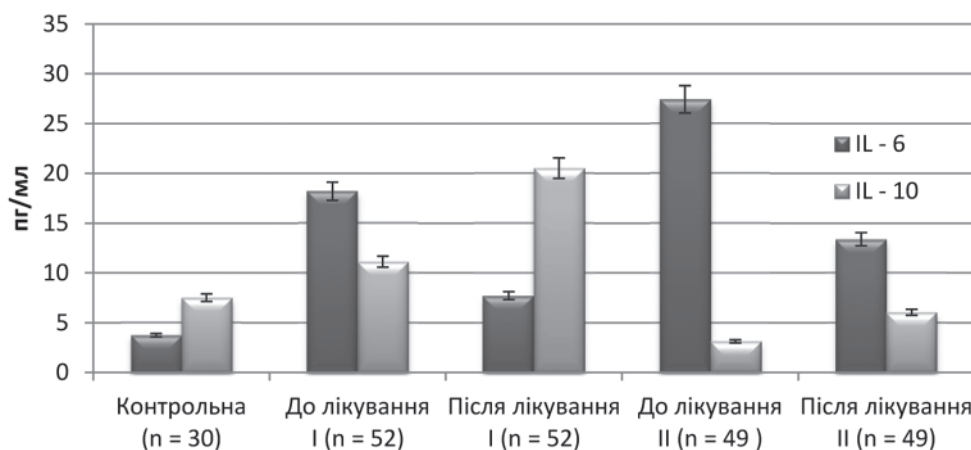
У процесі дослідження дітей розподілено на дві групи залежно від наявності тимогемалії: I група – хворі на ГОБ без ТМ (52 дитини); II група – хворі на ГОБ з ТМ (49 дітей). Контрольну групу становили 30 практично здорових дітей, репрезентативних за віком і статтю.

Концентрацію ІЛ-6 та ІЛ-10 у сироватці крові визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням комерційних тест-систем «Вектор Бест» (Новосибірськ, Росія). Показники оцінювали за стандартними методами на базі лабораторії медичного центру.

Дослідження проводили в гострий період захворювання (на 1–2-гу добу госпіталізації до стаціонару) та в період ранньої реконвалесценції після відміни базисного лікування (на 11–14-ту добу).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням методів варіаційного ряду з вирахуванням середньої арифметичної величини, стандартної помилки середнього арифметичного. Достовірність різниці двох вибірок оцінювали за *t*-критерієм Стьюдента. Для обробки матеріалу використовували пакет програм «Статистика 6.0»

Результати та їх обговорення. Результати проведених досліджень показали, що в дітей раннього віку, хворих на ГОБ, спостерігали значні порушення в системі про- та протизапальних інтерлейкінів (рисунок).



Динаміка вмісту інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-10 у дітей, хворих на гострий обструктивний бронхіт

Так, встановлено, що у пацієнтів I групи під час госпіталізації до стаціонару вміст досліджуваних інтерлейкінів підвищувався, що вказувало на швидкий розвиток системної запальної реакції [10]. У гострому періоді захворювання концентрація прозапального ІЛ-6 у сироватці крові збільшилась в 3 рази порівняно з показниками дітей групи контролю – $(18,21 \pm 0,44)$ пг/мл ($P < 0,001$), а рівень протизапального ІЛ-10 підвищився до $(11,12 \pm 0,29)$ пг/мл проти $(7,50 \pm 0,45)$ пг/мл у практично здорових дітей ($P < 0,001$), що відповідало результатам досліджень, проведених раніше [14, 15, 16]. Подібна динаміка показників ІЛ-6 та ІЛ-10 у період загострення хвороби виявлена у дітей раннього віку з менінгококовим менінгітом, що, на думку автора, відображає адекватну реакцію з боку імунного захисту на дію інфекційного агента в фазу неспецифічної резистентності [10].

Після проведеного комплексного лікування ГОБ секреція ІЛ-6 у хворих I групи достовірно знижувалася до $(7,72 \pm 0,17)$ пг/мл ($P < 0,001$), але не досягала рівня здорових дітей – $(3,74 \pm 0,27)$ пг/мл ($P < 0,001$). Разом з тим концентрація ІЛ-10 у сироватці крові дітей значно підвищувалася – $(20,58 \pm 0,31)$ пг/мл порівняно з показниками хворих у гострому періоді – $(11,12 \pm 0,29)$ пг/мл ($P < 0,001$)

та даними дітей контрольної групи – $(7,50 \pm 0,45)$ пг/мл ($P < 0,001$). Однак при дослідженні вмісту цитокинів в осіб похилого віку з гострою позалікарняною пневмонією було виявлено підвищення рівня прозапальних інтерлейкінів в період розсмоктування легеневого інфільтрату, що свідчило про прогресування патологічного процесу в легеневій тканині з формуванням пневмофіброзу. В даному випадку гіперсекрецію медіаторів запалення автори розглядали не як захисний, а як пошкоджувальний чинник [6].

При оцінці стану цитокинової системи у дітей II групи встановлено більш виражений дисбаланс опозиційних пулів інтерлейкінів. Так, концентрація ІЛ-6 підвищувалася в 7 разів – $(27,42 \pm 0,89)$ пг/мл ($P < 0,001$) порівняно з показниками здорових дітей. Разом з тим спостерігалось зниження рівня ІЛ-10 у сироватці крові у понад 2 рази – $(3,13 \pm 0,23)$ пг/мл ($P < 0,001$).

У період реконвалесценції у дітей з ГОБ на фоні ТМ рівень ІЛ-6 достовірно знижувався від $(27,42 \pm 0,89)$ пг/мл до $(13,37 \pm 0,60)$ пг/мл ($P < 0,001$), проте не досягав нормальних показників ($P < 0,001$). Однак вміст ІЛ-10 у пацієнтів цієї групи після проведеного лікування достовірно підвищувався – $(6,04 \pm 0,26)$ пг/мл, але залишався нижчим за відповідний показник як у дітей в гострий період захворювання – $(20,58 \pm 0,31)$ пг/мл ($P < 0,001$), так і здорових дітей $(7,49 \pm 0,45)$ пг/мл ($P < 0,01$). Схожі динамічні зміни цитокинового статусу у дітей з ТМ спостерігали інші дослідники [2]. Аналіз даних літератури свідчить, що зміни в системі імунітету в дітей з ТМ відповідають критеріям тимусзалежної імунологічної недостатності, при якій порушуються показники Т-клітинної ланки імунітету і як наслідок спостерігається дисфункція гуморальних факторів імунітету [13].

Аналіз співвідношення про- та протизапальних цитокинів у період загострення захворювання у дітей з ГОБ показав достовірну різницю даних між основними групами. У гострому періоді захворювання у пацієнтів з ГОБ на фоні ТМ вміст ІЛ-6 був достовірно вищим, ніж у хворих на ГОБ без ТМ: відповідно $(27,42 \pm 0,89)$ пг/мл та $(18,21 \pm 0,44)$ пг/мл ($P < 0,001$). Разом з тим концентрація ІЛ-10 у дітей II групи була значно нижчою – $(3,13 \pm 0,23)$ пг/мл, ніж у хворих I групи, – $(11,12 \pm 0,20)$ пг/мл ($P < 0,001$).

Під час дослідження нами не виявлено залежності значень ІЛ-6 та ІЛ-10 від віку та статі.

Отримані результати можуть свідчити про однотиповість перебігу запального процесу на ранніх стадіях його розвитку, проте більш виражену реакцію імунної системи спостерігали у дітей з ГОБ на фоні гіперплазії вилочкової залози. Підвищення концентрації прозапального інтерлейкіну в період загострення хвороби можна розглядати як реакцію клітин моноцитарно-макрофагальної ланки на антигенне подразнення [9]. Виявлена динаміка продукування інтерлейкінів при ГОБ, можливо, спрямована на підтримання адекватної імунної відповіді організму на патогенні мікроорганізми та їх токсини.

Разом з тим супутня ТМ, імовірно, призводить до поглиблення дисбалансу цитокинової ланки імунної системи та обтяжує перебіг ГОБ у дітей на ранніх етапах хвороби. Виявлене гіперпродукування ІЛ-6 у дітей з ГОБ на фоні ТМ свідчить про більш значну інтенсивність запальних процесів в організмі, що, імовірно, пов'язано з напруженням ауторегуляторних механізмів та призводить до масивного системного запалення.

Встановлене нами суттєве зниження вмісту ІЛ-10 у сироватці крові хворих даної групи порівняно з дітьми без ТМ може бути одним з факторів, що знижує протиінфекційний захист та може призвести до хронізації процесу.

Висновки. 1. У дітей, хворих на ГОБ без супутньої тимомегалії, у період загострення хвороби встановлено дисбаланс у системі інтерлейкінів, що характеризувався достовірним підвищенням вмісту про- та протизапального цитокинів. У період ранньої реконвалесценції виявляли достовірне зниження рівня ІЛ-6 та паралельно підвищення концентрації ІЛ-10. 2. У хворих на ГОБ із супутньою тимомегалією у період загострення захворювання підвищувалось продукування проза-

пального ІЛ-6 та знижувалась концентрація протизапального ІЛ-10. У період реконвалесценції у хворих з тимомегалією рівень ІЛ-6 достовірно знижувався, проте залишався вищим, ніж у дітей контрольної групи. Разом з тим вміст ІЛ-10 на етапі одужання достовірно підвищувався, але не досягав рівня здорових дітей. З. При порівнянні динаміки інтерлейкінів у хворих обох груп встановлено, що рівень ІЛ-6 у дітей з тимомегалією в гострому періоді був достовірно вищим, ніж у дітей, хворих на ГОБ без ТМ, тоді як вміст ІЛ-10 залишався достовірно нижчим.

Враховуючи вищевикладене, вважаємо подальше вивчення патогенетичної сутності імунопатологічних (включаючи цитокінасоційованих) механізмів розвитку ГОБ у дітей з тимомегалією перспективним, оскільки воно є підґрунтям для розробки нових шляхів диференційованої патогенетичної терапії поєднаної патології.

Список літератури

1. *Геппе Н. А., Розинова Н. Н., Мизерницький Ю. Л.* Рабочая классификация основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей // Мед. газета. – 2009. – Вып. 11, № 9. – С. 7–9.
2. *Григорьева В. Н., Федоров Г. Н., Абидов М. Т.* Цитокины (ИЛ-2, ИЛ-4 и ИФН-γ) и функциональная активность лимфоцитов при тимомегалии у детей раннего возраста // Поликлиника. – 2006. – № 1. – 56 с.
3. *Дранник Г. Н.* Клиническая иммунология и аллергология. – М.: ООО «Мед. информ. агентство», 2003. – 603 с.
4. *Зайцева О. В., Зайцева С. В.* Бронхообструктивный синдром у детей // Рос. мед. журн. – 2009. – № 3. – С. 38–44.
5. *Исамухамедова М. Т., Шарипова М. К.* Сочетанное применение виферона и полиоксидония у детей раннего возраста с внутриутробными инфекциями // Цитокины и воспаление. – 2010. – Т. 9. – С. 39–44.
6. *Калинина Е. П., Полунина О. С., Кудряшева И. А.* и др. Состояние иммуноцитокинетического статуса у пациентов разных возрастов с внебольничной пневмонией // Материалы V Всемир. конгр. по иммунопатологии и аллергологии // Аллергология и иммунология. – 2007. – Т. 8, № 1. – С. 61–62.
7. *Наказ МОЗ України № 18 «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія» від 13.01.2005 р.* – К., 2005. – 58 с.
8. *Прохорова М. П., Бичкова Н. Г.* Цитокиновый та імунологічний статус у дітей з бронхообструктивним синдромом // Педиатрія, акушерство та гінекологія. – 2004. – № 6. – С. 10–15.
9. *Рубцова И. Е., Бабайкина О. Н., Лебедева И. Е.* Эндогенный интерлейкин-10 – фактор, подавляющий пролиферативный ответ Т-лимфоцитов, у части недоношенных новорождённых // Иммунология. – 2002. – № 4. – С. 224–227.
10. *Рычкова О. А.* Возрастные аспекты иммунопатогенеза генерализованных форм менингококковой инфекции у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Тюмень, 2010. – 39 с.
11. *Сиротина О. Б.* Ультразвуковое исследование тимуса у детей в норме, при некоторых заболеваниях и состояниях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2011. – 50 с.
12. *Смиян А. И., Бында Т. П.* Динамика интерлейкинов 1β и 10 у детей раннего возраста с острыми внегоспитальными пневмониями // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 2. – С. 39–42.
13. *Стинич О. А., Снівак М. Я., Серденко Б. Б., та ін.* Показники гуморального імунітету у дітей раннього віку з синдромом гіперплазії тимусу // Імунологія та алергологія. – 2002. – № 1. – С. 22–25.
14. *Bermejo-Martin J. F., Garcia-Arevalo M. C., De Lejarazu R. O.* et al. Predominance of Th2 cytokines, CXC chemokines and innate immunity mediators at the mucosal level during severe respiratory syncytial virus infection in children // Eur. Cytokine Netw. 2007. – Vol. 18, N 3. – P. 162–167.
15. *Bermejo-Martin J. F., Ortiz de Lejarazu R., Pumarola T.* Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza // Crit Care. – 2009. – Vol. 13, N 6. – P. 1–11.
16. *Hagau Natalia, Slavcovici Adriana, Gonganau Daniel N.* et. al. Clinical aspects and cytokine response in severe H1N1 influenza A virus infection [Електронний ресурс]. – Режим доступу до ресурсу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3220006/>.

**ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ ЦИТОКИНОВ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ
ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ НА ФОНЕ ТИМОМЕГАЛИИ***А. И. Смиян, В. А. Плахута, Т. П. Бында, С. В. Попов (Сумы)*

В статье изложены данные о содержании про- и противовоспалительных цитокинов у детей раннего возраста с острым обструктивным бронхитом (ООб) на фоне тимомегалии. У 101 ребёнка определяли содержание IL-6 и IL-10 в сыворотке крови в период обострения заболевания и на этапе ранней реконвалесценции. Установлено, что у всех детей с тимомегалией в первые дни болезни повышалась продукция провоспалительного IL-6 и сохранялся низкий уровень противовоспалительного IL-10. В период реконвалесценции у больных ООб с тимомегалией уровень IL-6 снижался, а уровень IL-10 повышался, но не достигал уровня здоровых детей.

Ключевые слова: дети, острый обструктивный бронхит, тимомегалия, интерлейкин-6, интерлейкин-10.

**DYNAMICS OF CYTOKINES IN INFANTS WITH ACUTE
OBSTRUCTIVE BRONCHITIS AND THYMOMEGALIA***O. I. Smiyan, V. A. Plakhuta, T. P. Bunda, S. V. Popov (Sumy, Ukraine)*

The chair of pediatrics post-graduate education, Sumy State University

The article contains the information about pro- and anti-inflammatory cytokines in infants with acute obstructive bronchitis and thymus hypertrophy. The content of IL-6 and IL-10 has been determined in 101 children in acute period of disease and during early convalescence. It was found the increasing of production of proinflammatory IL-6 and a low level of anti-inflammatory IL-10 in the first days of illness in all children with thymomegalia. During convalescence in patients with acute obstructive bronchitis and thymomegalia IL-6 level was decreasing, and the level of IL-10 was increasing, but it did not amount to the level of healthy children.

Key words: children, obstructive bronchitis, thymomegalia, interleukin-6, interleukin-10.

УДК 616.24-002.31+616.24-006.6]-079.4-073.7

Надійшла 21.08.2013

*Р. Ю. ЧУРИЛІН***ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА
ПУХЛИНОПОДІБНОГО ВАРІАНТА АБСЦЕСУ І РАКУ ЛЕГЕНЬ**

Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України <rusic@ukr.net>

Мета статті – розробка і уточнення рентгенологічних проявів пухлиноподібного варіанта гострого абсцесу легень для диференціальної діагностики його з раком легень. У більшості випадків абсцесу легень виникає необхідність проведення диференціальної діагностики з рядом нозологічних форм, зокрема з порожниною формою периферичного раку легень. Описано особливості перебігу рентгенологічної картини пухлиноподібної форми абсцесу легень, схожі симптоми, відмінності й ознаки, що дозволяють встановити правильний діагноз, підкреслено значення катамнестичного рентгенологічного дослідження і використання комп'ютерної томографії.

Ключові слова: рентгенологічна діагностика, абсцес легені, пухлиноподібний варіант.

Променева діагностика круглих і порожнистих утворень легень залишається однією з актуальних проблем сучасної пульмонології й торакальної хірургії. Це зумовлено збільшенням останнім десятиріччям частоти туберкульозу легень, ускладненого розпадом, підвищенням частоти порожнинних форм раку легень тощо.