

УДК 616.248:612.017.1-053

В.М. Дудник, О.В. Куцак

## Вміст інтерлейкінів-4 та 6 у сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від тяжкості та рівня контролю захворювання

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.2(74):79-82; doi 10.15574/PP.2018.74.79

**Мета** — визначити вміст інтерлейкінів-4 та 6 у сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від тяжкості та рівня контролю захворювання.

**Пацієнти та методи.** Вміст інтерлейкінів-4 та 6 визначено в 70 дітей, хворих на бронхіальну астму, шкільного віку, яких лікували в пульмонологічному відділенні ВОДКЛ у 2016–2017 рр. У 23 хворих був інтермітуючий перебіг, у 47 — персистуючий перебіг бронхіальної астми. Контрольована бронхіальна астма становила 19,14%, частково контрольована — 31,91%, неконтрольована — 48,95%. Контрольну групу склали 25 практично здорових дітей відповідного віку. Визначення рівня інтерлейкінів-4 та 6 проведено за допомогою імуноферментного методу (ELISA) за набором «Інтерлейкін-4-ИФА-БЕСТ» та «Інтерлейкін-6-ИФА-БЕСТ», відповідно до інструкції фірми-виробника.

**Результати.** У дітей, хворих на бронхіальну астму, відмічався високий рівень інтерлейкінів у сироватці крові, а саме, прозапальний інтерлейкін-6 був підвищеним майже в 2 рази, а протизапальний інтерлейкін-4 — в 1,81 рази порівняно з практично здоровими дітьми ( $p < 0,001$ ). У хворих на персистуючу бронхіальну астму спостерігалось підвищення вмісту інтерлейкіна-6 та 4, що було на 15,7% та 17,3% відповідно вище порівняно з показниками наведених цитокинів у дітей, хворих на інтермітуючу бронхіальну астму.

**Висновки.** Встановлено, що вміст інтерлейкінів-4 та 6 у дітей, хворих на бронхіальну астму, безпосередньо залежав від тяжкості та контролю захворювання. Так, при неконтрольованому перебігу бронхіальної астми їх значення були на 76,02% та 76,73% відповідно вищими, ніж у дітей із контрольованим перебігом, що підкреслює необхідність досягнення постійного контролю захворювання.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, інтерлейкіни-4 та 6, діти.

### Contents of interleukins-4 and 6 in the serum of blood of children with bronchial asthma, dependence on the severity and level of the control of the diseases

V.M. Dudnyk, O.V. Kutsak

Vinnitsa National Pirogov Memorial Medical University, Ukraine

**Purpose** — to determine the content of interleukins-4 and 6 in serum in children with asthma, depending on the severity and level of disease control.

**Patients and methods.** Determination of the content of interleukins-4 and 6 was carried out in 70 children with asthma of schoolage who were treated in the pullet-monologue department of Vinnitsa children's hospital from 2016 to 2017. In 23 patients there was an intermittent course, in 47 — the persistent course of asthma. Controlled asthma is 19.14%, partly-controlled — 31.91%, uncontrolled — 48.95%. The control group was 25 healthy children of the corresponding age. Determination of the level of interleukins-4, 6 was performed using the ELISA for the Interleukin-4-IFA-BEST and Interleukin-6-IFA-BEST(RF)kit, according to the manufacturer's instructions.

**Results.** In children with asthma, there was a high level of interleukins in serum, namely, the pro-inflammatory interleukins-6 was increased almost 2 times, and the level of anti-inflammatory interleukins-4 was 1.81 times in compares on with almos the althy children ( $p < 0.001$ ). In patients with persistent bronchial asthma, anincrease in the content of interleukins-6 and interleukins-4 was observed, which was by 15.7% and 17.3%, respectively, as compared with those of the given cytokines in children with intermittent bronchial asthma.

**Conclusions.** The conducted study found that the content of interleukins-4 and 6 in children suffering from bronchial asthma, directly depended on the severity and control of the disease. Thus, with anuncontrolled course of bronchial asthma, their values were 76.02% and 76.73%, respectively, higher than in children with controlled course, which emphasizes the need for continuous monitoring of the disease.

**Key words:** bronchial asthma, interleukins-4 and 6, children.

### Содержание интерлейкинов-4 и 6 в сыворотке крови детей, больных бронхиальной астмой, в зависимости от тяжести и уровня контроля заболевания

В.М. Дудник, О.В. Куцак

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Украина

**Цель** — определить содержание интерлейкинов-4 и 6 в сыворотке крови детей, больных бронхиальной астмой, в зависимости от тяжести и уровня контроля заболевания.

**Пациенты и методы.** Определение содержания интерлейкинов-4 и 6 проведено в 70 детей, больных бронхиальной астмой, школьного возраста, которых лечили в пульмонологическом отделении ВОДКБ в 2016–2017 гг. У 23 больных было интермиттирующее течение, в 47 — персистирующее течение бронхиальной астмы. Контролируемая бронхиальная астма составила 19,14%, частично контролируемая — 31,91%, неконтролируемая — 48,95%. Контрольную группу составили 25 практически здоровых детей соответствующего возраста. Определение уровня интерлейкинов-4 и 6 проведено с помощью иммуноферментного метода (ELISA) с набором «Интерлейкин-4-ИФА-БЕСТ» и «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ», (РФ), согласно инструкции фирмы-производителя.

**Результаты.** У детей, больных бронхиальной астмой, отмечался высокий уровень интерлейкинов в сыворотке крови, а именно, провоспалительный интерлейкин-6 был повышен почти в 2 раза, а противовоспалительный интерлейкин-4 — в 1,81 раза по сравнению с практически здоровыми детьми ( $p < 0,001$ ). У больных персистирующей бронхиальной астмой наблюдалось повышение содержания интерлейкинов-6 и 4, что было на 15,7% и 17,3% соответственно выше по сравнению с показателями приведенных цитокинов у детей, больных интермиттирующей бронхиальной астмой.

**Выводы.** Установлено, что содержание интерлейкинов-4 и 6 у детей, больных бронхиальной астмой, напрямую зависело от тяжести и контроля заболевания. Так, при неконтролируемом течении бронхиальной астмы их значения были на 76,02% и 76,73% соответственно выше, чем у детей с контролируемым течением, что подчеркивает необходимость достижения постоянного контроля заболевания.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, интерлейкины-4 и 6, дети.

**Вступ**

Витоки бронхіальної астми (БА) та інших хронічних респіраторних захворювань, безсумнівно, беруть початок у дитячому віці [2]. Поряд із гострою патологією дихальних шляхів значну частку в структурі захворювань органів дихання становлять рецидивні та хронічні хвороби, серед яких найбільш поширеною залишається БА [1]. За даними епідеміологічних досліджень, рівень поширеності БА у світі коливається в межах від 1% до 18%, а серед дітей — від 5% до 10%. В Україні, за даними уніфікованих досліджень (ISAAC), поширеність БА в дітей коливається від 5 до 22%. Питома вага БА від усієї патології органів дихання становить 0,6–2% [3]. Дитяча астма може виникати в будь-який період, проте дебют захворювання частіше спостерігається до 5-річного віку та становить 50–80%. У шкільному та підлітковому віці дане захворювання дебютує рідше, проте найвищий рівень захворюваності на БА реєструється у віковій групі 7–14 років, а поширеності — у віковій групі 15–17 років [8].

Бронхіальна астма — хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, зумовлене активністю значної кількості медіаторів запалення [5]. Враховуючи те, що інтерлейкіни є локальними медіаторами, дослідження їх концентрації у фізіологічних середовищах більш достовірно відображає характер запального процесу [6].

Слід зауважити, що в основі розвитку запалення та його хронічного перебігу при різних захворюваннях лежить дисбаланс між прозапальними й протизапальними цитокінами, а порушення цитокинової регуляції може бути характерною ознакою як певного захворювання, так і його фенотипічного прояву, не становить винятку і БА в дітей [4].

**Мета** дослідження — визначити вміст інтерлейнів-4 (ІЛ-4) та 6 (ІЛ-6) у сироватці крові дітей, хворих на БА, залежно від тяжкості та рівня контролю захворювання.

**Матеріали та методи дослідження**

У дослідження включено 70 дітей шкільного віку, хворих на атопічну БА, які перебували на стаціонарному лікуванні в пульмонологічному відділенні Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні в період 2016–2017 рр. Контрольну групу становили 25 практично здорових дітей відповідного віку.

У дітей, хворих на БА, діагноз встановлено згідно із затвердженим протоколом МОЗ України від 08.10.2013 № 868 та дотриманням Глобальної ініціативи з бронхіальної астми (The Global Initiative for Asthma GINA 2016, 2017) [7, 9]. Усі дослідження проведено в Науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова. Визначення рівнів ІЛ-6 та ІЛ-4 у сироватці крові хворих та практично здорових дітей проведено за допомогою імуноферментного методу (ELISA) за набором «Інтерлейкін-4-ИФА-БЕСТ» та «Інтерлейкін-6-ИФА-БЕСТ» (РФ), відповідно до інструкції фірми-виробника.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Статистичну обробку отриманих результатів здійснено за допомогою програми IBMSPSS Statistics, версія 20 (2013 р.) із застосуванням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Оцінено правильність розподілу ознак за кожним з отриманих варіаційних рядів, середні значення кожної ознаки, що вивчалася, стандартні помилки та відхилення. Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами при правильному розподілі визначено за допомогою критерію Стьюдента для незалежних величин, а в інших випадках — за допо-

Таблиця 1

**Вміст інтерлейкінів-4 та 6 у сироватці крові хворих на бронхіальну астму та практично здорових дітей залежно від тяжкості захворювання**

| Показник             | Ступінь тяжкості перебігу бронхіальної астми |                     |                    | Практично здорові діти (n=25) |
|----------------------|----------------------------------------------|---------------------|--------------------|-------------------------------|
|                      | загальна група (n=70)                        | інтермітуюча (n=23) | персистуюча (n=47) |                               |
|                      | M±m                                          | M±m                 | M±m                |                               |
| Інтерлейкін-4, пг/мл | 4,76±0,15*                                   | 4,27±0,24*          | 5,01±0,18*         | 2,62±0,15                     |
| Інтерлейкін-6, пг/мл | 5,74±0,21*                                   | 5,59±0,32*          | 5,81±0,27*         | 3,04±0,18                     |

Примітка: \* — p<0,001 — статистично значуща різниця відносно показників практично здорових дітей.

Таблиця 2

**Вміст інтерлейкінів-4 та 6 у сироватці крові хворих на бронхіальну астму та практично здорових дітей залежно від рівня контролю**

| Показник             | Рівень контролю бронхіальної астми |                               |                        | Практично здорові діти (n=25)<br>M±m |
|----------------------|------------------------------------|-------------------------------|------------------------|--------------------------------------|
|                      | контрольована (n=9)                | частково контрольована (n=15) | неконтрольована (n=23) |                                      |
|                      | M±m                                | M±m                           | M±m                    |                                      |
| Інтерлейкін-4, пг/мл | 5,48±0,33*                         | 5,33±0,38*                    | 4,42±0,26*             | 2,62±0,15                            |
| Інтерлейкін-6, пг/мл | 6,09±0,88*                         | 5,54±0,41*                    | 4,94±0,37*             | 3,04±0,18                            |

Примітка: \* – p<0,001 – статистично значуща різниця відносно показників практично здорових дітей.

Таблиця 3

**Вміст інтерлейкінів-4 та 6 у сироватці крові хворих на бронхіальну астму та практично здорових дітей залежно від віку**

| Показник             | Хворі на бронхіальну астму (n=70) |                    | Практично здорові діти (n=25) |                   |
|----------------------|-----------------------------------|--------------------|-------------------------------|-------------------|
|                      | 6–13 років (n=47)                 | 14–18 років (n=23) | 6–13 років (n=16)             | 14–18 років (n=9) |
|                      | M±m                               | M±m                | M±m                           | M±m               |
| Інтерлейкін-4, пг/мл | 4,62±0,19*                        | 5,08±0,33*         | 2,27±0,16                     | 3,34±0,19         |
| Інтерлейкін-6, пг/мл | 5,52±0,27*                        | 6,25±0,40*         | 2,78±0,22                     | 3,61±0,29         |

Примітка: \* – p<0,001 – статистично значуща різниця відносно показників вікових груп практично здорових дітей.

могою U-критерію Манна–Уїтні. Усі результати вважали достовірними за p<0,05.

### Результати дослідження та їх обговорення

У загальній групі дітей, хворих на БА, відмічався високий рівень інтерлейкінів у сироватці крові, так ІЛ-6 був підвищеним у 1,89 раза (5,74±0,21 пг/мл), а ІЛ-4 – у 1,81 раза (4,76±0,15 пг/мл) порівняно з показниками практично здорових дітей (p<0,001), (табл. 1).

При порівнянні показників рівня інтерлейкінів залежно від тяжкості перебігу захворювання виявлено, що вміст зазначених цитокінів у сироватці крові дітей у гострий період був високим порівняно з практично здоровими дітьми, як при інтермітуючій, так і при персистоючій БА, причому висока продукція інтерлейкінів визначалася в дітей із персистоючим перебігом захворювання (p<0,001). Так, рівень ІЛ-4 у сироватці крові при персистоючому перебігу БА був збільшеним в 1,91 раза, тоді як при інтермітуючому перебігу він також був збільшеним у 1,62 раза порівняно з аналогічним показником практично здорових дітей.

Вміст ІЛ-6 при персистоючому перебігу збільшувався у 1,84 раза, а при інтермітуючому – в 1,64 раза (p<0,001). Відповідно, посилена продукція інтерлейкінів при персистоючому перебігу захворювання може свідчити про інтенсивність запального процесу при БА в дітей. Отримані результати дають підстави розглядати рівні ІЛ-4 та ІЛ-6 у сироватці крові як маркери активності запального процесу й тяжкості перебігу патології.

Показники вмісту в сироватці крові відповідно до рівнів контролю БА становили: ІЛ-4 при контрольованому перебігу – 5,48±0,33 пг/мл, при частково контрольованому – 5,33±0,38 пг/мл, неконтрольованому – 4,42±0,26 пг/мл та були статистично значуще вищими в 1,69 раза порівняно з практично здоровими дітьми – 2,62±0,15 пг/мл (p<0,001), (табл. 2).

Натомість, вміст ІЛ-6 при контрольованому перебігу захворювання був у межах 6,09±0,88 пг/мл (p<0,05) та був вищим в 1,1 раза порівняно при частково контрольованому – відповідно 5,54±0,41 пг/мл (p<0,001), при неконтрольованому становив 4,94±0,37 пг/мл (p<0,01) та мав нижчу статистично значущу різницю відносно показників практично здорових дітей (3,04±0,18 пг/мл).

Під час аналізу вмісту ІЛ-4 у практично здорових дітей залежно від віку (табл. 3) нами встановлено статистично значущу різницю переважання зазначеного ІЛ-4 у дітей вікової групи 14–18 років (3,34±0,19 пг/мл) відносно показників дітей віком 6–13 років (2,27±0,16 пг/мл; p<0,001). Натомість, рівні запального ІЛ-6 не мали вікових статистичних відмінностей (p>0,05).

Разом з тим, порівняльний аналіз вмісту ІЛ-4 у хворих дітей вікової групи 6–13 років з аналогічними показниками практично здорових дітей показав, що рівень зазначеного інтерлейкіну у хворих був вищим у 2,03 раза (p<0,001), а у віковій групі 14–18 років – у 1,5 раза (p<0,001). Максимальне значення

вмісту прозапального ІЛ-6 у хворих на БА у віковій групі 6–13 років було в 1,99 раза вищим порівняно з дітьми групи контролю цієї ж вікової групи ( $p < 0,001$ ); у віці 14–18 років — в 1,73 раза статистично значуще відрізнялося від рівнів зазначеного інтерлейкіну у практично здорових дітей ( $p < 0,001$ ).

### Висновки

У дітей, хворих на БА, відмічався високий рівень інтерлейкінів у сироватці крові: прозапальний ІЛ-6 був підвищеним у 1,89 раза ( $5,74 \pm 0,21$  пг/мл), а рівень ІЛ-4 — у 1,81 раза ( $4,76 \pm 0,15$  пг/мл) порівняно з практично здоровими дітьми ( $p < 0,001$ ).

У хворих на персистуючу БА спостерігалось підвищення ІЛ-6 в 1,84 раза ( $5,81 \pm 0,27$  пг/мл) та ІЛ-4 у 1,91 раза ( $5,01 \pm 0,18$  пг/мл) порівняно з аналогічними показниками здорових дітей ( $p < 0,001$ ); тоді як у дітей з інтермітуючою БА характерно статистично значуще збільшення прозапального ІЛ-6 порівняно з показниками практично здорових дітей ( $5,59 \pm 0,32$  пг/мл;  $3,04 \pm 0,18$  пг/мл;  $p < 0,001$ ) та

ІЛ-4 ( $4,27 \pm 0,24$  пг/мл;  $2,62 \pm 0,15$  пг/мл;  $p < 0,001$ ).

У хворих вікової групи 6–13 років вміст ІЛ-4 перевищував рівні цитокину у 2,03 раза ( $p < 0,001$ ) порівняно з аналогічними показниками практично здорових дітей, а у віковій групі 14–18 років — в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ). Вміст ІЛ-6 у хворих на БА віком 6–13 років був в 1,99 раза вищим порівняно з дітьми групи контролю цієї ж вікової групи ( $p < 0,001$ ); у віці 14–18 років — в 1,73 раза статистично значуще відрізнявся від рівнів зазначеного цитокину практично здорових дітей ( $p < 0,001$ ).

Отримані результати дають підстави розглядати рівні ІЛ-4 та ІЛ-6 у сироватці крові як маркери активності запального процесу, тяжкості перебігу й рівня контролю захворювання.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні клініко-патогенетичного перебігу БА в дітей, додаткових критеріїв прогнозу захворювання та ефективності лікування в різних вікових періодах дитинства.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### ЛІТЕРАТУРА

1. Антипкин ЮГ. (2016). Организация педиатрической помощи населению. Педиатрия. Восточная Европа. 4; 3: 351–363.
2. Антипкин ЮГ, Уманець ТР, Лапшин ВФ. (2014). Бронхіальна астма, поєднана з алергічним ринітом у дітей: місце антигістамінних препаратів у лікуванні. Астма і алергія: 60–65.
3. Антипкин ЮГ, Чумаченко НГ, Уманець ТР, Лапшин ВФ. (2016). Аналіз захворюваності та поширеності бронхіальної астми в дітей різних вікових груп по регіонах України. Перинатологія та педіатрія. 1 (65): 95–100.
4. Горбась ВА, Сміян ОІ. (2015). Роль прозапального (ІЛ-8) та протизапального (ІЛ-4) інтерлейкіну в активності запального процесу при бронхолегеневій патології в дітей шкільного віку. Здоров'я ребенка. Клінічна Педіатрія. 5 (20): 74–77.
5. Охотникова ОМ. (2011). Этот многоликий и коварный бронхообструктивный синдром. Здоров'я України. 3: 13–22.
6. Сенаторова ГС, Лупальцова ОС. (2013). Особливості цитокінового спектру (ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10) в індукованому мокротинні у дітей із бронхітами. Клінічна та експериментальна патологія. 12; 1 (43): 144–147.
7. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної діагностики. «Бронхіальна астма у дітей». Наказ МОЗ України від 08.10.2013 № 868: 54.
8. Фомина ДС, Горячина ЛА. (2013). Современная концепция фенотипирования бронхиальной астмы — взгляд клинициста. Фарматека. Аллергология. Дерматология. 1–13: 30–34.
9. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. (2017). Access mode: [http://www.ginasthma.org/pdf/GINA\\_Report\\_2017pdf](http://www.ginasthma.org/pdf/GINA_Report_2017pdf). — Title from screen.

### Сведения об авторах:

**Дудник Вероника Михайловна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії №2 Вінницького НМУ імені Н.І. Пирогова. Адрес: г. Вінниця, ул. Пирогова, 56.

**Куцак Олеся Владимировна** — аспирант каф. педіатрії №2 Вінницького НМУ імені Н.І. Пирогова. Адрес: г. Вінниця, ул. Пирогова, 56.

Статья поступила в редакцию 19.01.2018 г.