

УДК 616.233-002.1-036-053.4

АБАТУРОВ О.Є., РУСАКОВА О.О.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

## ОСОБЛИВОСТІ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ З РІЗНИМИ ФОРМАМИ ГОСТРИХ БРОНХІТІВ

**Резюме.** У статті показано особливості деяких молекулярних механізмів запального процесу у дітей раннього віку залежно від клінічної форми гострого бронхіту.

**Ключові слова:** діти раннього віку, гострий бронхіт,  $\gamma$ -інтерферон, інтерлейкіни, IgE, фактор транскрипції NF- $\kappa$ B.

Гострі бронхіти займають провідне місце в нозологічній структурі гострих інфекційно-запальних захворювань нижніх дихальних шляхів у дітей протягом останніх десятиліть [3, 7]. На сьогодні гострий бронхіт є достатньо частою причиною госпіталізації дітей перших трьох років життя, що обумовлено особливостями перебігу захворювання на сучасному етапі, а саме тяжким та затяжним перебігом, частим (у 20–25 % випадків) розвитком синдрому бронхіальної обструкції [6, 7]. Незважаючи на досягнуті успіхи педіатричної науки, існують об'єктивні труднощі при виборі раціональної фармакотерапії гострих бронхітів у дітей раннього віку у зв'язку з недостатнім вивченням механізмів розвитку запалення при різних клінічних формах захворювання.

**Мета:** дослідити особливості деяких молекулярних механізмів запального процесу у дітей раннього віку залежно від клінічної форми гострого бронхіту.

### Матеріали та методи

Під нашим спостереженням знаходилося 60 дітей віком від 6 місяців до 3 років з гострим бронхітом, які перебували на стаціонарному лікуванні в умовах інфекційного відділення № 3 КЗ «Дніпропетровська МДКЛ № 1» ДОР. Верифікація діагнозу та надання медичної допомоги були стандартизованими відповідно до наказу № 18 МОЗ України (2005 р.). На підставі клініко-анамнестичних даних, загально-клінічних та рентгенологічних досліджень у 40 пацієнтів діагностовано гострий обструктивний бронхіт (ГОб) з проявами дихальної недостатності I–II ст. (перша група спостереження). Другу групу спостереження становили 20 дітей з гострим простим бронхітом (ГПБ). За віком, статтю та обсягом проведених досліджень групи обстежених дітей були порівнянними.

Забір крові для імунологічного та молекулярно-генетичного обстежень проводили за наявності інформованої згоди з боку батьків чи опікунів обстежених дітей. Дослідження проводились відповідно до основних положень GCP ICH і Гельсінської декларації, повністю відповідали біоетичним вимогам.

Визначення концентрації загального IgE у сироватці крові проводилось методом електрохемілюмінесцентного імуноаналізу ECLIA з використанням набору реактивів «Elecsys IgE» REF 04827031 190 (Roche Diagnostics). Уміст  $\gamma$ -інтерферону (IFN- $\gamma$ ), інтерлейкіну-4 (IL-4) та IL-13 у сироватці крові визначали з використанням відповідних моноклональних антитіл тест-систем Human IFN- $\gamma$  Platinum ELISA BMS228 (eBioscience), «A-8754 ИЛ-4-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», Росія) та Human IL-13 Platinum ELISA BMS231/3 (eBioscience) за допомогою твердофазного «сендвіч»-варіанта імуноферментного аналізу. Молекулярно-генетичні дослідження включали в себе визначення рівня експресії транскрипційного фактора NF- $\kappa$ B у лімфоцитах периферійної крові методом проточної цитометрії [2]. Згідно з поставленою метою всі дослідження проводили двічі — на початку захворювання та в період реконвалесценції.

Імунологічні дослідження проводились у сертифікованій центральній науково-дослідницькій лабораторії ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», молекулярно-генетичні — на базі

Адреса для листування з авторами:

Русакова О.О.

E-mail: rusakova.elena78@gmail.com

© Абатуров О.Є., Русакова О.О., 2014

© «Здоров'я дитини», 2014

© Заславський О.Ю., 2014

НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики ВДНЗУ «УМСА», м. Полтава.

Математична обробка результатів дослідження проводилась з використанням статистичних програм Statgraf, Matstat, Microsoft Excel для Windows, оцінка значущості відмінностей показників — за допомогою пара- та непараметричних методів статистики. Для виявлення взаємозв'язків між визначуваними показниками застосовувався кореляційний аналіз Спірмена [4].

## Результати дослідження та їх обговорення

Результати досліджень дітей обох груп спостереження в динаміці перебігу ГОБ та ГПБ узагальнені на рис. 1.

За даними нашого дослідження, гострий період захворювання у дітей першої групи спостереження характеризувався вірогідно низькими рівнями  $IFN-\gamma$  у сироватці крові порівняно з показниками дітей другої групи спостереження ( $1,12 \pm 0,45$  пг/мл у дітей з ГОБ проти  $1,92 \pm 1,03$  пг/мл у дітей із ГПБ;  $p \leq 0,05$ ), характер змін яких зберігався до періоду реконвалесценції ( $0,79 \pm 0,36$  пг/мл у дітей з ГОБ проти  $3,43 \pm 1,79$  пг/мл у дітей із ГПБ;  $p \leq 0,05$ ). У динаміці перебігу захворювання у дітей першої та другої груп спостереження середні показники вмісту інших цитокінів у сироватці крові вірогідно не змінювались. Отримані нами результати дозволяють стверджувати, що у дітей раннього віку з ГОБ мало місце значне зниження продукції  $IFN-\gamma$  як у гострому, так і в періоді реконвалесценції захворювання, що може свідчити про неспроможність  $Th_1$ -асоційованої відповіді у цих дітей [5, 9, 10].

60 % дітей, хворих на ГПБ (половина з них — діти до року), та 54,5 % дітей з ГОБ (серед них біля третини дітей першого року життя) на початку захворювання мали вищу за вікову концентрацію основного

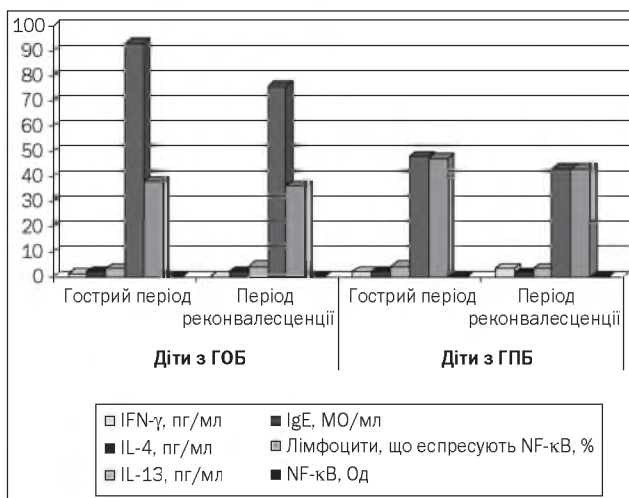
маркера алергічного запалення IgE у сироватці крові, а в періоді реконвалесценції питома вага таких дітей становила відповідно 50 та 31,6 % (кожна друга дитина — першого року життя). Отримані нами результати можна пояснити віковими фізіологічними особливостями імунітету у дітей раннього віку, що визначають істотне підвищення їх чутливості як до інфекційних факторів середовища, так і до експозиції алергенів [9, 10].

Аналіз стану гуморальної відповіді у дітей раннього віку з інфекційним ураженням бронхіально-го дерева показав, що незалежно від фази розвитку гострого бронхіту середнє значення вмісту IgE у дітей раннього віку з ГОБ було вірогідно вищим, ніж у дітей з ГПБ ( $p \leq 0,05$ ): на початку захворювання  $96,0 \pm 27,5$  МО/мл (у дітей першого року життя —  $36,4 \pm 13,6$  МО/мл, у дітей старше року —  $130,1 \pm 35,5$  МО/мл) проти  $50,5 \pm 18,6$  МО/мл (у дітей першого року життя —  $22,0 \pm 6,2$  МО/мл, у дітей старше року —  $69,4 \pm 31,1$  МО/мл) та  $79,0 \pm 28,1$  МО/мл (у дітей першого року життя —  $49,2 \pm 23,3$  МО/мл, у дітей старше року —  $96,4 \pm 40,4$  МО/мл) проти  $45,6 \pm 17,7$  МО/мл (у дітей першого року життя —  $15,5 \pm 4,7$  МО/мл, у дітей старше року —  $65,7 \pm 26,4$  МО/мл) в періоді реконвалесценції. Порівняльний аналіз змін середнього вмісту сироваткового IgE у всіх обстежених дітей першої групи спостереження на початку та в періоді реконвалесценції ГОБ показав відсутність вірогідних змін, що співпадає з динамікою концентрації IgE у дітей з ГПБ ( $p > 0,05$ ; рис. 1).

Імуногенетичні дослідження у дітей раннього віку з різними формами гострих бронхітів показали, що відносна кількість лімфоцитів, що експресують фактор транскрипції NF- $\kappa$ B, та рівень експресії NF- $\kappa$ B не залежали від клінічної форми гострого бронхіту. Це, можливо, свідчить про подібність молекулярно-генетичних характеристик запального процесу при інфекційному ураженні бронхіального дерева, що збігається з даними інших дослідників [1, 11]. Відсутність динаміки молекулярно-генетичних показників залежно від періоду розвитку різних клінічних форм гострого бронхіту, на наш погляд, може свідчити про наявність субклінічної активності цих механізмів у дітей раннього віку.

Для оцінки та характеристики активності запального процесу у дітей раннього віку з гострими бронхітами нами окремо були побудовані кореляційні дерева імунологічних та молекулярно-генетичних показників запалення в динаміці ГПБ та ГОБ (рис. 2–4).

Так, за нашими даними, у гострому періоді ГПБ рівень експресії транскрипційного фактора NF- $\kappa$ B визначав концентрацію IgE у сироватці крові ( $r = +0,58$ ;  $p \leq 0,05$ ), що свідчить про наявність алергічного механізму розвитку запалення, яке контролювалося сильним оберненим зв'язком NF- $\kappa$ B з умістом протизапального IL-13 ( $r = -0,52$ ;  $p \leq 0,05$ ), що і знижувало в цілому активність запального процесу (рис. 2).



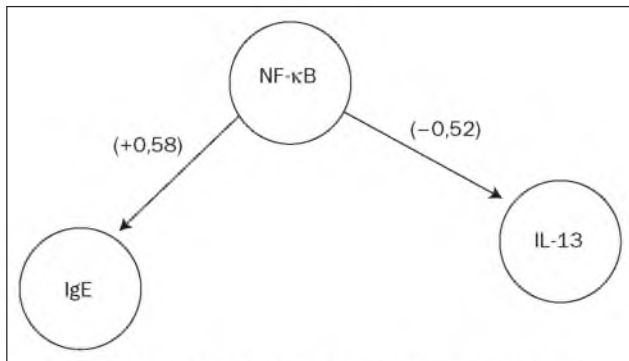
**Рисунок 1. Результати імунологічних та молекулярно-генетичних досліджень дітей раннього віку з різними клінічними формами гострого бронхіту в динаміці перебігу захворювання**

При ГОБ (рис. 3) рівень експресії транскрипційного фактора NF- $\kappa$ B визначав рівень вмісту прозапального цитокіну IFN- $\gamma$  ( $r = +0,40$ ;  $p \leq 0,05$ ) та концентрацію IgE у сироватці крові ( $r = +0,59$ ;  $p \leq 0,05$ ), що у сукупності і формувало активність запальної реакції, характер якої мав алергічну спрямованість, що підкріплювалося виявленими кореляційними взаємозв'язками концентрації IgE та вмісту IL-4 у сироватці крові ( $r = +0,32$ ;  $p \leq 0,05$ ), жорсткість зв'язків між якими підсилювалась досить сильною кореляцією між вмістом IL-4 та IFN- $\gamma$  ( $r = +0,42$ ;  $p \leq 0,05$ ).

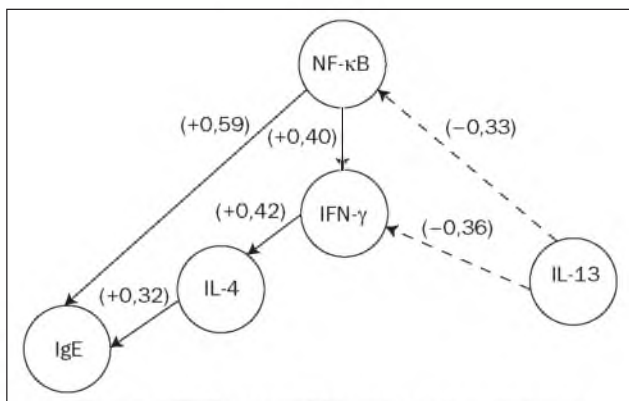
Наявність обернено-пропорційного зв'язку між концентрацією протизапального IL-13 та рівнем активності NF- $\kappa$ B ( $r = -0,33$ ;  $p \leq 0,05$ ), а також вмісту IFN- $\gamma$  ( $r = -0,36$ ;  $p \leq 0,05$ ) пояснюється тим, що IL-13 є одним з основних факторів, що інгібують активність NF- $\kappa$ B [1, 8].

Таким чином, у дітей з ГПБ, на відміну від дітей з ГОБ, на початку захворювання кількість залучених у кореляційні відносини параметрів була меншою, внутрішні зв'язки між вивченими параметрами не визначались.

Період реконвалесценції гострого простого бронхіту характеризувався відсутністю кореляційних зв'язків між досліджуваними показниками, але реєструвались зв'язки з клініко-анамнестичними характеристиками обстежених дітей, що наведено вище.



**Рисунок 2.** Кореляційне дерево основних маркерів запалення на початку захворювання у дітей раннього віку з гострим простим бронхітом



**Рисунок 3.** Кореляційне дерево основних маркерів запалення на початку захворювання у дітей з гострим обструктивним бронхітом

У дітей з ГОБ у періоді реконвалесценції структура взаємовідносин визначуваних параметрів змінювалась (рис. 4) за рахунок зникнення зв'язків між рівнем експресії транскрипційного фактора NF- $\kappa$ B та вмістом IFN- $\gamma$  у сироватці крові, а також між концентраціями IFN- $\gamma$  та IL-13.

Крім того, підсилювалась обернена залежність між рівнем експресії NF- $\kappa$ B та вмістом IL-13 та з'являвся зв'язок між концентраціями Th<sub>2</sub>-асоційованих інтерлейкінів-4 та -13 ( $r = +0,40$ ;  $p \leq 0,05$ ).

Таким чином, можна сказати, що у дітей раннього віку, незалежно від клінічної форми гострого бронхіту, на початку захворювання має місце алергічний компонент запалення, який контролюється протизапальними механізмами при простому бронхіті та підкріплюється розвитком активного запального процесу з формуванням Th<sub>2</sub>-асоційованої відповіді при обструктивному бронхіті. Період реконвалесценції ГПБ характеризується відсутністю взаємовідносин між основними маркерами запалення, тоді як при ГОБ змінюється їх структура.

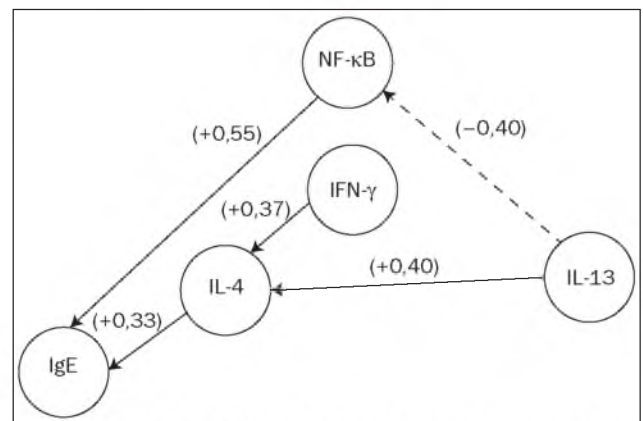
## ВИСНОВКИ

1. Більшість дітей перших трьох років життя, хворих на гострі бронхіти, мають вищу за вікову концентрацію IgE у сироватці крові, при цьому середнє значення вмісту IgE, незалежно від фази розвитку захворювання, вірогідно вище у пацієнтів із ГОБ, ніж у дітей з ГПБ.

2. Порівняно з ГОБ гострий період простого бронхіту у дітей раннього віку характеризується меншою кількістю залучених у кореляційні відносини маркерів запалення та відсутністю внутрішніх зв'язків між ними.

3. У дітей перших трьох років життя на початку ГОБ визначається розвиток активного запального процесу з формуванням Th<sub>2</sub>-асоційованої відповіді.

4. Період реконвалесценції гострого обструктивного бронхіту характеризується посиленням інгібування транскрипційного фактора NF- $\kappa$ B та роз-



**Рисунок 4.** Кореляційне дерево основних маркерів запалення в періоді реконвалесценції гострого обструктивного бронхіту

ривом його зв'язку з прозапальним IFN- $\gamma$ , гострого простого бронхіту — відсутністю взаємовідносин між основними маркерами запалення.

## Список літератури

1. Абатуров А.Е., Волосовец А.П., Юлиш Е.И. Индукция молекулярных механизмов неспецифической защиты респираторного тракта. — К.: Приватна друкарня ФОП Сторожук О.В., 2012. — 240 с.
2. Абатуров О.Є. Молекулярні особливості розвитку запалення слизової оболонки шлунку у дітей з хелікобактерною інфекцією, асоційованою з CagA (+) штамами *H.pylori* / О.Є. Абатуров, О.М. Герасименко // Гастроентерологія. — 2014. — № 1. — С. 13-17.
3. Антипкин Ю.Г. Рецидивирующий бронхит у детей: дискуссионные вопросы / Ю.Г. Антипкин, В.Ф. Лапшин // Здоровье Украины. — 2008. — № 18(1). — С. 19-21.
4. Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных [Текст] / М.Ю. Антомонов. — К.: Фірма малого друку, 2006. — 558 с.
5. Белан Ю.Б. Возможности ранней иммунокоррекции бронхообструктивных состояний у детей с отягощенным аллерго-

гическим анамнезом / Ю.Б. Белан, М.В. Старикович, Л.А. Безрукова // Лечащий врач. — 2011. — № 6. — С. 12-15.

6. Германова О.Н. Обструктивные бронхиты у детей с инфекциями респираторного тракта / О.Н. Германова // Педиатрическая фармакология. — 2010. — Т. 7, № 2. — С. 106.

7. Сміян О.І. Особливості клінічного перебігу гострого обструктивного бронхіту в дітей раннього віку / О.І. Сміян, В.А. Плахута // Проблеми безперервної медичної освіти та науки. — 2014. — № 2. — С. 38-41.

8. Fan J. Transcriptional mechanisms of acute lung injury [Text] / J. Fan, R.D. Ye, A.B. Malik // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. — 2001. — V. 281, Issue 5. — P. L1037-L1050.

9. Martin J.G. Immune responses to viral infections: relevance for asthma / J.G. Martin, S. Siddiqui, M. Hassan // Pediatric. Respir. Rev. — 2006. — V. 7, Suppl. 1. — P. S125-S127.

10. Tregoning J.S. Respiratory Viral Infections in Infants: Causes, Clinical Symptoms, Virology, and Immunology / J.S. Tregoning, J. Schwarze // Clin. Microbiol. Rev. — 2010. — V. 23, № 1. — P. 74-98.

11. Wullaert A. NF- $\kappa$ B in the regulation of epithelial homeostasis and inflammation / A. Wullaert, M.C. Bonnet, M. Pasparakis // Cell. Res. — 2011. — V. 21, № 1. — P. 146-158.

Отримано 14.09.14 ■

Абатуров А.Е., Русакова Е.А.  
ГУ «Днепропетровская медицинская академия  
МЗ Украины»

### ОСОБЕННОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С РАЗНЫМИ ФОРМАМИ ОСТРЫХ БРОНХИТОВ

**Резюме.** В статье показаны особенности некоторых молекулярных механизмов воспалительного процесса у детей раннего возраста в зависимости от клинической формы острого бронхита.

**Ключевые слова:** дети раннего возраста, острый бронхит,  $\gamma$ -интерферон, интерлейкины, IgE, фактор транскрипции NF- $\kappa$ B.

Abaturov A.Ye., Rusakova Ye.A.  
Sl «Dnipropetrovsk State Medical Academy of Ministry  
of Health of Ukraine», Ukraine

### FEATURES OF INFLAMMATORY PROCESS IN INFANTS WITH DIFFERENT FORMS OF ACUTE BRONCHITIS

**Summary.** The article describes features of some molecular mechanisms of inflammatory process in infants depending on the clinical form of acute bronchitis.

**Key words:** infants, acute bronchitis, interferon- $\gamma$ , interleukins, IgE, transcription factor NF- $\kappa$ B.