

УДК 616.233-002-007.272-039.35-053.4:577.112

**Особливості продукції деяких цитокінів у дітей раннього віку з повторними епізодами  
бронхообструктивного синдрому**

Больбот Ю.К., Годяцька К.К., Бордій Т.А.:

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

Для кореспонденції: Больбот Юрій Кононович, доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії 3 та неонатології, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», вул. В. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; факс: (056) 760-51-15; e-mail: [pediatria2@i.ua](mailto:pediatria2@i.ua); контактний тел.: +38 (056) 760-51-15.

**Features of production some cytokines in young children with recurrent episodes of broncho-  
obstructive syndrome**

Bol'bot Ju.K., Godjac'ka K.K., Bordij T.A.

SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine", Dnipro, Ukraine

For correspondence: Yuriy Bolbot, DM, Professor, Department of Pediatrics 3 and Neonatology, SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine", V. Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; fax: (056) 760-51-15; e-mail: [pediatria2@i.ua](mailto:pediatria2@i.ua); phone: +38 (056) 760-51-15.

## **Резюме.**

**Актуальність.** Схильність до повторних епізодів бронхообструктивного синдрому (БОС) у дітей раннього віку часто пов'язують з соціально-демографічними та біологічними факторами, такими як тривалість грудного вигодовування, пасивне куріння, обтяжений алергоанамнез, які, в свою чергу, можуть супроводжуватись порушеннями імунної відповіді. Порушення балансу між Т-лімфоцитами-хелперами (Th)1 та Th2 з переважанням Th2-імунних реакцій розглядається як можлива причина схильності до повторних епізодів БОС, однак результати проведених досліджень залишаються неоднозначними.

**Мета дослідження.** Вивчення особливостей продукції інтерферону-гамма (INF- $\gamma$ ) та інтерлейкіну (IL)-4 в сироватці крові у дітей раннього віку з БОС залежно від частоти і тяжкості його епізодів.

**Матеріали та методи.** Обстежено 120 дітей віком від 6 місяців до 3 років зі встановленим діагнозом «гострий обструктивний бронхіт» (I група – 60 дітей з епізодичним БОС, II група – 60 дітей з повторним БОС). В якості групи контролю обстежено 30 клінічно здорових дітей від 6 місяців до 3 років. Всім хворим дітям визначали ступінь тяжкості БОС за 12-бальною оціночною шкалою (Respiratory Score), проводили збір анамнестичних даних, загальне клінічне обстеження та пульсоксиметрію. Лабораторні дослідження включали визначення сироваткових концентрацій IFN- $\gamma$  та IL-4 на 2-3-й день захворювання методом ІФА за допомогою наборів ІФА-Бест (виробник «Вектор-Бест», Росія). При аналізі отриманих даних використовували непараметричні статистичні критерії. Різниця між показниками, що порівнювались, вважалась достовірною при  $p < 0,05$ .

**Результати.** БОС у дітей раннього віку в 2 рази частіше зустрічався у хлопчиків, ніж у дівчат. За наявності повторних епізодів БОС в анамнезі, захворювання характеризувалося більш тяжким перебігом. Дихальна недостатність II ступеню частіше реєструвалась у дітей II групи порівняно з дітьми I групи (43,3% проти 13,3% відповідно,  $\chi^2 = 13,30$ ,  $p < 0,001$ ).

Середні показники сироваткової концентрації IFN- $\gamma$  у дітей I (22,69 (8,98; 41,44) пг/мл) та II групи (21,08 (8,57; 37,03) пг/мл) були достовірно вищими за відповідний показник групи контролю (12,18 (5,31; 12,92) пг/мл,  $p = 0,016$  за U-критерієм Манна-Уїтні для обох показників), при цьому достовірної різниці між досліджуваними групами ми не виявили ( $p = 0,381$  за U-критерієм Манна-Уїтні). Виявлено зворотній кореляційний зв'язок між ступенем тяжкості БОС і вмістом IFN- $\gamma$  в крові в обох досліджуваних групах ( $r = -0,39$ ,  $p = 0,002$  в I групі та  $r = -0,30$ ,  $p = 0,039$  в II групі). Середній показник IL-4 в сироватці крові у дітей з БОС достовірно не перевищував такий в групі контролю (2,28 (2,09; 2,53) пг/мл проти 2,24 (1,96; 2,35) пг/мл відповідно,  $p = 0,05$  за U-критерієм Манна-Уїтні) та зворотно корелював зі ступенем тяжкості БОС у дітей II групи ( $r = -0,28$ ,  $p = 0,030$ ), в цій же групі також був виявлений прямий кореляційний зв'язок між вмістом IL-4 та IFN- $\gamma$  ( $r = 0,41$ ,  $p < 0,001$ ). Медіана коефіцієнту IFN- $\gamma$ /IL-4 у дітей з епізодичним БОС складала 9,29 (3,96; 15,67) та у дітей з повторними епізодами БОС – 8,96 (3,84; 16,59), тобто статистично вірогідна різниця між групами за U-критерієм Манна – Уїтні не відмічалась ( $p = 0,659$ ). У дітей з обтяженим індивідуальним алергологічним анамнезом медіана коефіцієнту IFN- $\gamma$ /IL-4 в II групі мала тенденцію до зниження порівняно з пацієнтами I групи (1,93 (0,89; 10,35) проти 4,16 (3,96; 15,53)), проте різниця не виявилась достовірною ( $p = 0,165$  за U-критерієм Манна-Уїтні). Кореляційний зв'язок між коефіцієнтом IFN- $\gamma$ /IL-4 і частотою епізодів БОС виявився статистично не достовірним ( $r = -0,15$ ,  $p = 0,089$ ).

**Висновки.** Тяжкий перебіг бронхообструктивного синдрому з розвитком дихальної недостатності частіше зустрічається у дітей з повторними епізодами БОС в анамнезі. Підвищення рівня IFN- $\gamma$  в гострий період захворювання характерно для дітей з БОС не залежно від частоти його епізодів в анамнезі. Рівень IFN- $\gamma$  в сироватці крові зворотно корелює із тяжкістю БОС. Середній рівень IL-4 в сироватці крові в гострому періоді захворювання хоч і був дещо підвищеним у дітей з епізодичним БОС, але також не залежав

від частоти епізодів БОС. Співвідношення IFN- $\gamma$ /IL-4 виявилось нижчим у дітей з обтяженим алергоанамнезом незалежно від частоти епізодів БОС в анамнезі. Таким чином, жоден з досліджуваних імунологічних показників, і в тому числі співвідношення IFN- $\gamma$ /IL-4, не може розглядатися як предиктор повторних епізодів БОС у дітей раннього віку.

**Ключові слова:** бронхообструктивний синдром; діти; цитокіни; IFN- $\gamma$ ; IL-4

### **Abstract.**

**Background.** Predisposition to recurrent episodes of broncho-obstructive syndrome (BOS) in young children is often associated with socio-demographic and biological factors such as breastfeeding duration, passive smoking and allergic anamnesis, which in turn may be accompanied by disturbances of the immune response. Disbalance between Th1 and Th2 with predominance of Th2-immune responses is considered as a possible cause of predisposition to recurrent episodes of BOS but the results of the studies remain ambiguous.

**Aim.** To study of the features of interferon-gamma (INF- $\gamma$ ) and interleukin (IL)-4 production in serum in young children with BOS depending on the frequency and severity of its episodes.

**Materials and Methods.** 120 children aged 6 months to 3 years with a diagnosis of acute obstructive bronchitis were examined (I group - 60 children with episodic BOS, group II - 60 children with recurrent BOS). As a control group, 30 clinically healthy children from 6 months to 3 years were examined. For all children we evaluated the grade of severity of BOS according to a 12-point rating scale (Respiratory Score), collected anamnestic data, made general clinical examination and pulse oximetry. Laboratory studies included estimation of serum concentrations of IFN- $\gamma$  and IL-4 on the 2nd-3rd day of the disease by the ELISA method using IFA-Best sets (manufacturer Vector-Best, Russia). Nonparametric statistical criteria were used in the analysis of the obtained

data. The difference between the compared indicators was considered as statistically significant at a rate of  $p < 0.05$ .

**Results.** BOS in young children occurs 2 times more frequently in males than in females. In the presence of recurrent episodes of BOS in history, the disease was characterized by a more severe course. Respiratory insufficiency of the 2nd degree was more often registered in children of group II than in children of group I (43.3% vs. 13.3% respectively,  $\chi^2 = 13.30$ ,  $p < 0.001$ ). The mean serum concentration of IFN- $\gamma$  in children of group I (22.69 (8.98, 41.44) pg/ml) and group II (21.08 (8.57, 37.03) pg/ml) were significantly higher than the corresponding indicator of the control group (12.18 (5.31, 12.92) pg/ml,  $p = 0.016$  by Mann-Whitney U test for both indicators), while we did not detect a significant difference between the study groups (Mann-Whitney U test,  $p = 0.381$ ). The inverse correlation between severity of BOS and IFN- $\gamma$  level in the blood in both groups was found ( $r = -0.39$ ,  $p = 0.002$  in group I and  $r = -0.30$ ,  $p = 0.039$  in group II). The mean serum IL-4 level in children with BOS did not significantly exceed this in the control group (2.28 (2.09, 2.53) pg/ml vs. 2.24 (1.96, 2.35) pg/ml respectively,  $p = 0.05$  by Mann-Whitney U test) and inversely correlated with the grade of severity of BOS in children of second group ( $r = -0.28$ ,  $p = 0.030$ ), in this group also revealed a direct correlation between IL-4 and IFN- $\gamma$  levels ( $r = 0.41$ ,  $p < 0.001$ ). The median of IFN- $\gamma$ /IL-4 ratio in children with episodic BOS was 9.29 (3.96, 15.67) and in children with recurrent episodes of BOS – 8.96 (3.84, 16.59), i.e. statistically the difference between the groups according to the Mann-Whitney U test was not identified ( $p = 0.659$ ). In children with an individualized allergic history the median of IFN- $\gamma$ /IL-4 in the II group tended to decrease compared to patients in group I (1.93 (0.89, 10.35) vs. 4.16 (3.96, 15.53)), however, the difference was not reliable (Mann-Whitney U test,  $p = 0.165$ ). Correlation between the IFN- $\gamma$ /IL-4 ratio and the frequency of BOS episodes was not statistically reliable ( $r = -0.15$ ,  $p = 0.089$ ).

**Conclusions.** The severe course of broncho-obstructive syndrome with the development of respiratory failure is more common in children with recurrent episodes of BOS in anamnesis.

Elevation of IFN- $\gamma$  level in the acute period of the disease is typical for children with BOS, regardless of the frequency of its episodes in anamnesis. The serum level of IFN- $\gamma$  is inversely correlated with the severity of BOS. Although the mean serum level of IL-4 in the acute period of the disease was elevated in children with episodic BOS it was not dependent on the frequency of its episodes. The ratio of IFN- $\gamma$ /IL-4 was lower in children with aggravated allergic anamnesis, regardless of the frequency of BOS episodes in anamnesis. Thus, none of the explored immunological parameters, including the IFN- $\gamma$ /IL-4 ratio, cannot be considered as a predictor of recurrent episodes of BOS in young children.

**Key words:** broncho-obstructive syndrome; children; cytokines; IFN- $\gamma$ ; IL-4

**Вступ.** Бронхообструктивний синдром (БОС) займає важливе місце в структурі респіраторної патології та дитячої смертності [1]. Безумовно, гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) є найбільш частою причиною БОС у дітей раннього віку. Згідно з літературними даними, у 40% дітей дошкільного віку відмічається хоча б один епізод БОС на фоні ГРВІ, із них понад 50% мають повторні епізоди [2,3]. Деякі дослідження демонструють певний зв'язок між частотою епізодів БОС та обтяженим сімейним або індивідуальним алергологічним анамнезом, пасивним курінням, частотою ГРВІ (6 і більше епізодів за рік), тривалістю грудного вигодовування, які, в свою чергу, можуть супроводжуватись порушеннями імунної відповіді [4,5,6].

Відомо, що направленість імунної відповіді залежить від функціонального балансу Т-лімфоцитів-хелперів (Th) 1-го та 2-го типу. В нормі при вірусній інфекції відбувається активація Th1-клітин, які продукують інтерферон-гамма (INF- $\gamma$ ) та прозапальні цитокіни – інтерлейкін (IL)-2 і фактор некрозу пухлин, які активують макрофаги і натуральні кілери, стимулюють дозрівання цитотоксичних Т-лімфоцитів, забезпечуючи переважно клітинну імунну відповідь [7,8]. Активація Th2 супроводжується підвищенням продукції IL-4, IL-5, IL-10 та IL-13, які стимулюють гуморальну імунну відповідь, в тому числі – продукцію IgE [9].

Порушення балансу між Th1 та Th2 розглядалось як можлива причина схильності до повторних епізодів БОС з огляду на те, що переважання індукованих Th2 типу імунних реакцій притаманне особам з atopією. Однак результати проведених досліджень є неоднозначними [10]. Лише в одиничних дослідженнях вивчалась прогностична цінність цитокінів, що продукуються Th1 та Th2, в якості предикторів схильності до повторних епізодів БОС у дітей, які, однак, не продемонстрували жодних суттєвих взаємозв'язків між рівнем цитокінів і особливостями перебігу БОС [10,11].

З огляду на вищевказане, **метою нашого дослідження** стало вивчення особливостей продукції INF- $\gamma$  і IL-4 в сироватці крові у дітей раннього віку з БОС залежно від частоти і тяжкості його епізодів.

**Матеріали та методи.** Дослідження проводилось з січня 2016 до квітня 2017 рр. на базі інфекційного відділення дітей раннього віку КЗ «Дніпропетровська дитяча міська клінічна лікарня № 6 «ДОР» (головний лікар – В.Г. Слатвіцький). Проведення наукової роботи дозволено Комісією з питань біомедичної етики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». Батьки отримали повну інформацію щодо обсягу діагностичних заходів та надали письмову згоду на участь у дослідженні. Для досліджень використовували венозну кров у кількості 5 мл, забрану уранці натщесерце на другу або третю добу від початку захворювання.

Всього було обстежено 150 дітей віком від 6 місяців до 3 років. Досліджувану групу склали 120 дітей із встановленим діагнозом «гострий обструктивний бронхіт» (J20). Критеріями включення дітей у дослідження були наступні: верифікований діагноз «гострий обструктивний бронхіт», вік від 6 місяців до 3 років, інформована згода на участь у дослідженні, належність до кавказької етнічної групи.

Серед критеріїв виключення були: недоношеність, затримка фізичного розвитку, хронічні захворювання дихальних шляхів (муковісцидоз, бронхолегенева дисплазія, вроджені аномалії), вроджені імунодефіцитні захворювання та ВІЛ-інфекція.

Всі обстежені хворі були розподілені на 2 групи: I групу склали 60 дітей з епізодичним БОС (менше трьох епізодів протягом попереднього року) та II групу – 60 дітей з повторним БОС (3 і більше епізодів протягом попереднього року).

Середній вік обстежених дітей з БОС складав  $20,52 \pm 8,00$  міс., при цьому в I групі середній вік становив  $18,16 \pm 7,6$  міс., а в II групі –  $22,86 \pm 7,75$  міс ( $p > 0,05$ ). За гендерною



ознакою в обох групах переважали хлопчики, їх було приблизно по 70 % від загальної кількості обстежених ( $p > 0,05$ ).

Збір анамнестичних даних проводили за допомогою анкетування батьків та аналізу медичної документації дитини. Усі пацієнти були обстежені після госпіталізації до стаціонару, як правило, на другу або третю добу від початку захворювання. Всім хворим дітям визначали ступінь тяжкості БОС за 12-бальною оціночною шкалою, проводили загальне клінічне обстеження та пульсоксиметрію. Наявність тахіпноє оцінювали згідно рекомендаціям Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я (ВООЗ, 2013) шляхом підрахунку частоти дихання у спокої за 1 хвилину.

Для визначення ступеня тяжкості БОС використовували шкалу The Seattle Children's respiratory scoring tool, яка враховує наступні критерії: частоту дихання (1-3 бали), наявність ретракції піддатливих місць грудної клітини та роздування крил носа (0-3 бали), диспноє (0-3 бали), подовжений свистячий видих (wheezing) при аускультатії (0-3 бали). Ступінь тяжкості БОС оцінювалась як легка при 1-3 балів, середньотяжка – 4-7 балів, тяжка – 8-12 балів [12].

Лабораторні дослідження проводились у лікувально-діагностичному центрі ТОВ «Аптеки медичної академії» та включали визначення сироваткових концентрацій IFN- $\gamma$  та IL-4 методом ІФА за допомогою наборів ІФА-Бест (виробник «Вектор-Бест», Росія). Імунологічні показники (IFN- $\gamma$  та IL-4) оцінювались у порівнянні з референтними значеннями, отриманими при дослідженні групи контролю.

В якості групи контролю обстежено 30 клінічно здорових дітей від 6 місяців до 3 років, середній вік яких становив  $20,50 \pm 11,24$  міс. За гендерними співвідношеннями, як і в досліджуваній групі, хлопчики склали 70 % від загальної кількості обстежених. Критеріями включення дітей в контрольну групу були відсутність хронічних захворювань, гострої респіраторної патології на момент огляду та епізодів БОС в анамнезі.

Статистична обробка отриманих результатів проводилась за допомогою програмного забезпечення Statistica 6.1 (серійний номер AGAR909 E415822FA) та Excel-2010. Критерій Шапіро-Уїлка з виправленням Ліллефорса використовували для перевірки нормальності розподілу кількісних показників. Якісні показники представлені у вигляді абсолютних величин та відсотків (%). При статистичному аналізі результатів дослідження використовували непараметричні показники: медіана (Me), нижній і верхній квартилі (Q25 та Q75), оскільки переважна більшість кількісних показників характеризувались типом розподілу, що відрізняється від нормального. Вірогідність відмінностей відносних показників оцінювалась з використанням критерію  $\chi^2$  Пірсона та для кількісних ознак використовувався критерій Манна-Уїтні (U). Для визначення зв'язку між кількісними параметрами розраховували показники рангової кореляції Спірмена та відношення шансів між якісними показниками. Різниця між показниками, що порівнювалися, вважалась достовірною при  $p < 0,05$ .

**Результати.** У всіх (100%) обстежених пацієнтів клінічна картина БОС була типовою. В обох досліджуваних групах початок захворювання характеризувався появою катаральних явищ, кашлю та підвищенням температури тіла, що свідчило про вірусну етіологію БОС. Скарги на сухий або продуктивний кашель були присутні більш, ніж у 90 % пацієнтів обох груп. У 86,6% пацієнтів I групи та 93,2% пацієнтів II групи відмічалися скарги на утруднене дихання у стані спокою. В перші дні захворювання підвищення температури тіла до фебрильних значень реєструвалося у 50 % дітей I групи та у 55% дітей II групи.

Дані об'єктивного обстеження наведені у табл.1.

## Клінічна характеристика хворих

Показник	I група, n=60		II група, n=60		p
	абс.	%	абс.	%	
Підвищення температури тіла	46	76,6	41	68,3	0,307
Тахіпное	50	83,3	56	93,3	0,088
SpO <sub>2</sub> ≤92%	2	3,3	2	3,3	
Wheezing	14	23,3	39	65,0*	<0,001
Ретракція грудної клітини	12	20,0	28	46,6*	0,002
Хрипи при аускультації	60	100,0	60	100,0	

Примітка:\* – вірогідність відмінностей від показників I групи 99 % ( $p < 0,01$ ) за критерієм  $\chi^2$  Пірсона.

При об'єктивному обстеженні хворих прискорене дихання (тахіпное) виявлено у 83,3% дітей I групи та 93,3% дітей II групи ( $p = 0,088$ ), що свідчило про розвиток синдрому дихальної недостатності (ДН). Клінічно I ступінь ДН майже з однаковою частотою реєструвався у пацієнтів I та II груп (60% і 51,7% відповідно,  $\chi^2 = 0,84$ ,  $p = 0,358$ ), тоді як ДН II ступеню достовірно переважала у дітей II групи порівняно з I групою (43,3% проти 13,3% відповідно,  $\chi^2 = 13,30$ ,  $p < 0,001$ ). У 96,7% усіх обстежених хворих рівень сатурації кисню крові (SpO<sub>2</sub>) коливався в межах 93-100% та лише у 3,3% пацієнтів обох груп виявлено SpO<sub>2</sub>≤92%. Подовжений свистячий видих спостерігався у 65% пацієнтів II групи, на відміну від пацієнтів I групи, в яких даний показник складав лише 23,3% ( $\chi^2 = 21,12$ ,  $p < 0,001$ ). Статистично значуща різниця встановлена між досліджуваними групами у відношенні частоти виникнення ретракції піддатливих місць грудної клітини, яка також у два рази

частіше спостерігалась в другій групі, ніж в першій (46,6% і 20% відповідно,  $\chi^2 = 9,60$ ,  $p = 0,002$ ). Аускультативна картина над легенями у всіх (100%) обстежених пацієнтів характеризувалася наявністю розсіяних сухих свистячих або вологих хрипів.

Згідно з отриманими даними, БОС середньотяжкого та тяжкого ступеню відзначався у 60% дітей I групи, тоді як серед дітей II групи – у 88,3% випадків ( $\chi^2 = 12,57$ ,  $p < 0,001$ ) (рис.1). Також нами було визначено, що ймовірність легкого перебігу захворювання у дітей з епізодичним БОС у 5 разів вище, ніж за наявності повторних епізодів БОС в анамнезі (OR=5,04; 95 % CI 2,0–12,95;  $p < 0,05$ ).

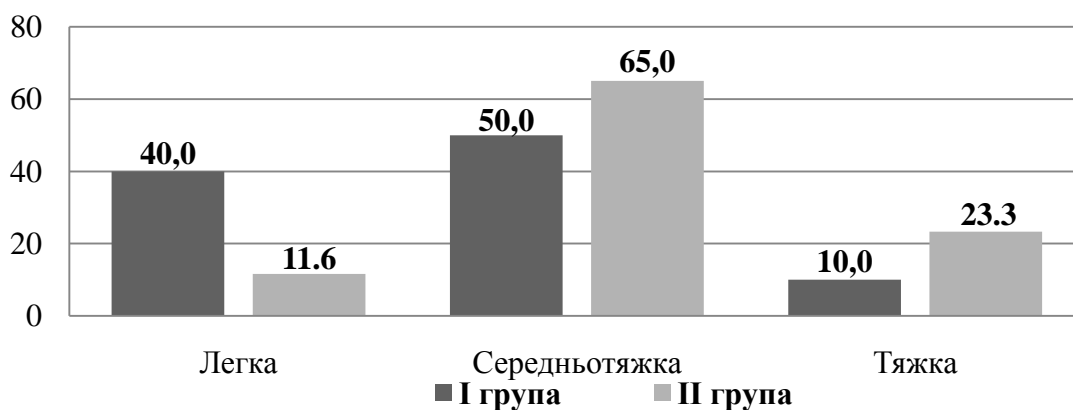


Рисунок 1. Розподіл дітей досліджуваних груп за ступенем тяжкості БОС (%)

Серед лабораторних показників, які мали значення, оцінювали наявність лейкоцитозу та ШОЕ. Медіана лейкоцитів у дітей I групи складала  $6,5 (4,0; 12,8) \times 10^9/\text{л}$  та у дітей II групи –  $6,2 (3,8; 18,7) \times 10^9/\text{л}$  ( $p = 0,713$  за U-критерієм Манна-Уїтні), що відповідає межах нормальних величин для даного віку, при цьому рівень лейкоцитів більше  $10 \times 10^9/\text{л}$  достовірно у два рази частіше реєструвався у дітей II групи порівняно з I групою (31,6% проти 10%,  $\chi^2 = 8,54$ ,  $p = 0,003$ ). Середній рівень ШОЕ відповідав межах нормальних величин для даного віку ( $6,0 (3,0; 22,0)$  мм/год для I групи та  $6,0 (4,0; 22,0)$  мм/год для II групи,  $p = 0,078$  за U-критерієм Манна-Уїтні).

Дослідження імунологічних показників показали, що у дітей з БОС середній рівень IFN- $\gamma$  в сироватці крові становив  $21,08 (8,98; 37,84)$  пг/мл і достовірно перевищував відповідний показник групи контролю, який складав  $12,18 (5,31; 12,92)$  пг/мл ( $p = 0,027$  за U-

критерієм Манна-Уїтні). Так само статистично вірогідна різниця відмічалася між даними показниками в кожній з досліджуваних груп і референтними значеннями, отриманих від клінічно здорових дітей ( $p = 0,016$  за U-критерієм Манна-Уїтні для обох показників), при цьому середній показник сироваткової концентрації IFN- $\gamma$  у дітей I групи становив 22,69 (8,98; 41,44) пг/мл та II групи – 21,08 (8,57; 37,03) пг/мл, тобто достовірної різниці між групами ми не виявили ( $p = 0,381$  за U-критерієм Манна-Уїтні). Отримані результати наведені у табл. 2. Зворотній кореляційний зв'язок виявлений між частотою БОС і середнім рівнем IFN- $\gamma$  в сироватці крові у дітей I групи ( $r = -0,45$ ,  $p < 0,001$ ) та між ступенем тяжкості БОС і вмістом IFN- $\gamma$  в крові в обох досліджуваних групах ( $r = -0,39$ ,  $p = 0,002$  в I групі та  $r = -0,30$ ,  $p = 0,039$  в II групі).

Таблиця 2

Показники сироваткових концентрацій IFN- $\gamma$  та IL-4 у дітей досліджуваних груп,  
Me (Q25;Q75)

Показник	Діти з БОС, n=120		Група контролю, n = 30
	I група, n=60	II група, n=60	
IFN- $\gamma$ , пг/мл	22,69 (8,98; 41,44)*	21,08 (8,57; 37,03)*	12,18 (5,31; 12,93)
IL 4, пг/мл	2,37 (2,12; 2,64)* <sup>#</sup>	2,26 (2,05; 2,41)	2,24 (1,96; 2,35)

Примітка: 1.\* - вірогідність відмінностей від показників групи контролю 95%

( $p < 0,05$ ) за U-критерієм Манна-Уїтні;

2.<sup>#</sup> - вірогідність відмінностей від показників II групи 95 % ( $p < 0,05$ ) за U-критерієм Манна-Уїтні.

Середній показник IL-4 в сироватці крові у дітей з БОС достовірно не перевищував такий в групі контролю (2,28 (2,09; 2,53) пг/мл проти 2,24 (1,96; 2,35) пг/мл відповідно,  $p = 0,05$  за U-критерієм Манна – Уїтні). Проте нами встановлено, що пацієнти з епізодичним БОС, на відміну від пацієнтів з повторним БОС, мали достовірно вищі показники

сироваткової концентрації ІЛ-4 порівняно з групою контролю ( $p = 0,012$  за U-критерієм Манна – Уїтні). Аналіз особливостей продукції даного цитокіну у дітей з обтяженим індивідуальним алергологічним анамнезом (атопічний дерматит, алергічний риніт, кропив'янка) показав, що середній рівень ІЛ-4 в сироватці крові також достовірно не перевищував відповідний показник групи контролю (2,27 (2,05; 2,45) пг/мл проти 2,24 (1,96; 2,35) пг/мл відповідно,  $p = 0,423$  за U-критерієм Манна – Уїтні), при цьому у дітей І групи даний показник становив 2,31 (2,05; 2,33) пг/мл та ІІ групи – 2,27 (2,05; 2,46) пг/мл, тобто достовірної різниці між групами ми не виявили ( $p = 0,935$  за U-критерієм Манна-Уїтні). Слід також зазначити, що суттєвої різниці між групами у відношенні частоти виявлення атопічного анамнезу не відмічалось (16,6% пацієнтів І групи та 15,0 % пацієнтів ІІ групи,  $\chi^2 = 0,06$ ,  $p = 0,802$ ).

В ході дослідження було виявлено зворотний кореляційний зв'язок між ступенем тяжкості БОС і сироватковою концентрацією ІЛ-4 у дітей ІІ групи ( $r = -0,28$ ,  $p = 0,030$ ), в цій же групі виявлений прямий кореляційний зв'язок між вмістом ІЛ-4 та ІFN- $\gamma$  ( $r = 0,41$ ,  $p < 0,001$ ) в сироватці крові.

З огляду на те, що ІFN- $\gamma$  продукується Т-хелперами 1-го типу, а ІЛ-4 – Т-хелперами 2-го типу, ми розрахували коефіцієнт ІFN- $\gamma$ /ІЛ-4, який, на нашу думку, міг би точніше відобразити функціональний баланс між Th1 та Th2, ніж окремо взяті показники сироваткових концентрацій цитокінів. При аналізі співвідношення ІFN- $\gamma$ /ІЛ-4 встановлено, що медіана даного коефіцієнта у дітей з епізодичним БОС складала 9,29 (3,96; 15,67), а у дітей з повторними епізодами БОС – 8,96 (3,84; 16,59), тобто статистично вірогідна різниця між групами за U-критерієм Манна – Уїтні не відмічалась ( $p = 0,659$ ). У здорових дітей коефіцієнт ІFN- $\gamma$ /ІЛ-4 складав 5,07 (2,26; 6,30), тобто статистично відрізнявся від показників досліджуваних груп ( $p = 0,035$  за U-критерієм Манна-Уїтні для обох показників). У дітей з обтяженим індивідуальним алергологічним анамнезом медіана коефіцієнту ІFN- $\gamma$ /ІЛ-4 в ІІ

групі мала тенденцію до зниження порівняно з пацієнтами I групи (1,93 (0,89; 10,35) проти 4,16 (3,96; 15,53)), проте різниця не виявилась достовірною ( $p = 0,165$  за U-критерієм Манна-Уїтні). В цілому, серед усіх обстежених дітей з БОС, які мали обтяжений з atopії індивідуальний чи сімейний анамнез, середнє значення коефіцієнту IFN- $\gamma$ /IL-4 складало 4,16 (1,93; 15,53), а у дітей без atopічних захворювань в анамнезі воно було вищим – 8,62 (3,81; 15,62), хоча різниця виявилась недостовірною ( $p = 0,330$  за U-критерієм Манна-Уїтні). Крім того, обидва показники суттєво не відрізнялись від аналогічного показника групи контролю (5,07 (2,26; 6,30),  $p = 0,951$  і  $p = 0,066$  відповідно за U-критерієм Манна-Уїтні). Кореляційний зв'язок між коефіцієнтом IFN- $\gamma$ /IL-4 і частотою епізодів БОС також виявився статистично не достовірним ( $r = -0,15$ ,  $p = 0,089$ ).

**Обговорення.** Результати нашого дослідження свідчать, що БОС у дітей раннього віку в 2 рази частіше зустрічається у хлопчиків, ніж у дівчат, що узгоджується з літературними даними [13,14]. У 100 % випадків БОС був інфекційної природи, початок якого супроводжувався появою кашлю, експіраторної задишки та підвищенням температури тіла. За ступенем тяжкості у більшості хворих (57,5%) БОС характеризувався середньотяжким перебігом та не супроводжувався розвитком тяжкої дихальної недостатності як клінічно, так і за даними пульсоксиметрії. При цьому слід зазначити, що тяжкий перебіг захворювання у два рази частіше зустрічався у дітей з повторним БОС, що, ймовірно, пов'язано з особливостями імунної відповіді на розвиток ГРВІ у даної категорії пацієнтів.

Аналіз імунологічних показників виявив, що перебіг БОС у дітей раннього віку супроводжується підвищенням в гострому періоді вмісту прозапальних цитокінів, зокрема IFN- $\gamma$ , що пояснюється активацією Th1-імунних реакцій. Згідно з літературними даними, IFN- $\gamma$  приймає активну участь в імунній відповіді при вірусних інфекціях за рахунок активації в клітинах різноманітних антивірусних факторів, серед яких посилення цитотоксичності Т-лімфоцитів, активності макрофагів, а також індукції експресії інших

цитокінів (IL-1, IL-6, та ін.) [8,15,16]. Сироваткова концентрація IFN- $\gamma$  в гострому періоді захворювання майже у два рази перевищувала відповідний показник здорових дітей. Рівень продукції IFN- $\gamma$  в гострій фазі захворювання не залежав від кількості епізодів БОС в анамнезі. Ці дані збігаються з результатами дослідження Ivane Chkhaidze et al. (2016), в якому було продемонстровано, що IFN- $\gamma$  не виступає предиктором повторних епізодів БОС у дітей раннього віку, тоді як TNF- $\alpha$  може розглядатися як біомаркер розвитку повторних бронхообструкцій у дітей перших трьох років життя [7], однак результати досі залишаються суперечливими та потребують подальших наукових досліджень. Слід відмітити і той факт, що тяжкість захворювання як у дітей з одиничними, так і з повторними епізодами БОС зворотно корелювала з рівнем IFN- $\gamma$  в сироватці крові, а саме при зниженні його показників ймовірність тяжкого перебігу БОС зростала. Ймовірно, можна припустити, що недостатня індукція IFN- $\gamma$  у дітей з БОС може призводити до подальшого зниження активності факторів клітинного імунітету, активація яких відбувається під впливом даного цитокіну та спрямована на елімінацію інфекційних агентів.

Рівні IL-4 в сироватці крові при повторних епізодах БОС в гострому періоді захворювання не відрізнялись від референтних значень, тоді як у дітей з епізодичним БОС цей показник виявився вищим, ніж в контролі та у пацієнтів з повторним БОС. Різниця виявилась невеликою, але статистично значущою. В нашому дослідженні рівень IL-4 не корелював ні з частотою БОС в анамнезі, ні з наявністю обтяженого з atopії сімейного чи індивідуального анамнезу та статистично не відрізнявся між досліджуваними групами. Концентрації IL-4 в сироватці крові були нижчими при тяжкому перебігу БОС за наявності повторних епізодів в анамнезі, однак при цьому все ж таки знаходились в межах нормальних показників для даного віку.

З огляду на те, що аналіз співвідношення показників може бути більш інформативним ніж проста констатація їх абсолютних рівнів [17,18], ми розрахували коефіцієнт IFN- $\gamma$ /IL-4.



За нашими даними співвідношення  $IFN-\gamma/IL-4$  виявилось нижчим у дітей з обтяженим алергоанамнезом та не залежало від частоти епізодів БОС в анамнезі. Таким чином, переважання Th2-імунних реакцій, притаманне особам з атопією, не впливає на схильність до повторних епізодів БОС в ранньому віці.

В ході дослідження ми також виявили, що у дітей з повторними епізодами БОС підвищення рівня  $IFN-\gamma$  в сироватці крові в гостру фазу захворювання супроводжувалось підвищенням рівня  $IL-4$ , що також свідчить про відсутність дисбалансу між Th1 та Th2.

### **Висновки.**

1. Тяжкий перебіг бронхообструктивного синдрому з розвитком дихальної недостатності частіше зустрічався у дітей з повторними епізодами БОС в анамнезі.

2. Перебіг БОС у дітей раннього віку характеризувався підвищенням рівня  $IFN-\gamma$  в сироватці крові на 2-3-ю добу від початку захворювання не залежно від частоти епізодів БОС в анамнезі. Рівень  $IFN-\gamma$  в сироватці крові зворотно корелював із тяжкістю БОС.

3. Середній рівень  $IL-4$  в сироватці крові в гострому періоді захворювання був підвищеним лише у дітей з епізодичним БОС, не залежав від частоти епізодів БОС в анамнезі та зворотно корелював зі ступенем тяжкості БОС.

4. Співвідношення  $IFN-\gamma/IL-4$  виявилось нижчим у дітей з обтяженим алергоанамнезом незалежно від частоти епізодів БОС в анамнезі.

5. Рівні сироваткових концентрацій  $IFN-\gamma$  та  $IL-4$  при БОС в гострому періоді захворювання більшою мірою пов'язані з тяжкістю перебігу даного епізоду. Ні абсолютні значення цих показників, ні співвідношення  $IFN-\gamma/IL-4$  не можуть розглядатись як предиктор повторних епізодів БОС у дітей раннього віку.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

**Інформація про внесок кожного автора:**

Больбот Ю.К. — концепція дослідження.

Годяцька К.К. – збір та обробка матеріалів, написання тексту.

Бордій Т.А. – дизайн дослідження, написання тексту.

## Список літератури

1. Serum vitamin D and IgE levels in infants and children under 2 years of age with recurrent chest wheeze / Osama M. El-Asheer, M.S.K. Tawfeek, Nafisa H. Abd Aziz [et al.] // Egypt J Pediatr Allergy Immunol. – 2016. – Vol. 14, № 1. – P. 15-21.
2. Юлиш Е.И. О факторах риска развития бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста / Е.И. Юлиш, Ю.А. Сорока, О.Е. Чернышева // Здоровье ребенка. – 2012. – Т. 41, № 6. – С.85- 88.
3. Stephen Oo. The wheezing child: an algorithm / Oo. Stephen, Peter Le Souëf // Australian Family Physician. – 2015. – Vol. 44, № 6. – P.360-364. Режим доступа до журн. : <http://www.racgp.org.au/afp/2015/june/the-wheezing-child-an-algorithm>.
4. Prevalence and risk factors associated with wheezing in the first year of life / Olivia A. A. Costa Bessa, Álvaro J. Madeiro Leite, Dirceu Solé [et al.] // Jornal de Pediatria. – 2014. – Vol. 90, № 2. – P. 190-196. doi: 10.1016/j.jpedp.2013.08.005.
5. The impact of vitamin D deficiency on asthma, allergic rhinitis and wheezing in children: An emerging public health problem / Abdulbari Bener, Mohammad S. Ehlayel, Hale Z. Bener [et al.] // J. Family Community Med. – 2014. – Vol. 21, № 3. – P. 154-161. doi: 10.4103/2230-8229.142967.
6. Evaluation of airway reactivity and immune characteristics as risk factors for wheezing early in life / Weiguo Yao, Florencia M. Barbé-Tuana, Conrado J. Llapur [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2010. – Vol. 126, № 3. – P. 483-488. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.028.
7. Comparison of cytokine expression profiles in infants with a rhinovirus induced lower respiratory tract infection with or without wheezing: a comparison with respiratory syncytial virus / Da Eun Roh, Sook-Hyun Park, Hee Joung Choi [et al.] // Korean J Pediatr. – 2017. – Vol. 60, № 9. – P. 296-301. doi: 10.3345/kjp.2017.60.9.296.

8. Miyauchi K. Helper T cell responses to respiratory viruses in the lung: development, virus suppression, and pathogenesis / Kosuke Miyauchi // *Viral Immunology*. – 2017. – Vol. 30, № 6. – P. 421-430. doi: 10.1089/vim.2017.0018.
9. Viral infections in allergy and immunology: How allergic inflammation influences viral infections and illness / Michael R. Edwards, Katherine Strong, Aoife Cameron [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2017. – Vol. 140, № 4. – P. 909-920. doi: 10.1016/j.jaci.2017.07.025.
10. Prognostic value of TH1/TH2 cytokines in infants with wheezing in a three year follow-up study / Ivane Chkhaidze, Dali Zirakishvili, Natalia Shavshvishvili [et al.] // *Pneumonol. Alergol. Pol.* – 2016. – Vol. 84, № 3. – P. 144-150. doi: 10.5603/PiAP.2016.0016.
11. Atopy, cytokine production, and airway reactivity as predictors of pre-school asthma and airway responsiveness / Sarria Edgar, Rita Mattiello, Weiguo Yao [et al.] // *Pediatr Pulmonol.* – 2014. – Vol. 49, № 2. – P. 132-139. doi: 10.1002/ppul.22784.
12. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis / Shawn L. Ralston, Allan S. Lieberthal, H. Cody Meissner [et al.] // *Pediatrics*. – 2014. – Vol. 134, № 5. – P. 1474-1502. doi: 10.1542/peds.2014-2742.
13. 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. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Psmno\\_2014\\_2\\_11](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Psmno_2014_2_11).
14. Абатуров О.Є. Імуногенетичні аспекти протизапальної терапії гострого обструктивного бронхіту в дітей раннього віку / О. Є. Абатуров, О. О. Русакова // *Здоров'я ребенка*. - 2015. - № 7. - С. 41-45. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zd\\_2015\\_7\\_9](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zd_2015_7_9).
15. Dixon Dani-Louise. The Role of Human Milk Immunomodulators in Protecting Against Viral Bronchiolitis and Development of Chronic Wheezing Illness / Dani-Louise Dixon // *Children*. – 2015. – Vol. 2, № 3. – P. 289-304. doi: 10.3390/children2030289.

16. Юхименко О.О. Чи відповідає клінічна ремісія рецидивного обструктивного бронхіту відсутності імунологічних змін у респіраторному тракті дітей?/ О.О. Юхименко // Інфекційні хвороби. – 2016. – Т. 83, № 1. – С.43- 48.

17. Абатуров О.Є. Молекулярні механізми формування повторних гострих обструктивних бронхітів у дітей раннього віку / О. Є. Абатуров, О. О. Русакова // Медичні перспективи. - 2015. - Т. 20, № 2. - С. 88-94. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Мр\\_2015\\_20\\_2\\_16](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Мр_2015_20_2_16).

18. Герасимюк М.І. Бальна оцінка стану хворих на хронічний тонзиліт за клінічними показниками залежно від характеру динаміки імунологічних показників / М.І. Герасимюк // Шпитальна хірургія. – 2016. – №4. – С. 72-75.

### References

1. El-Asheer OM, Tawfeek MSK, Abd Aziz NH, et al. Serum vitamin D and IgE levels in infants and children under 2 years of age with recurrent chest wheeze. Egypt J Pediatr Allergy Immunol. 2016;14(1):15-21.
2. Yulish EI, Soroka YA, Chernyisheva OE. About risk factors of bronchial obstructive syndrome in children of early age. Zdorov'ye Rebenka. 2012;41(6):85- 88. (In Russian).
3. Oo Stephen, Peter Le Souëf. The wheezing child: an algorithm. Australian Family Physician. 2015 June;44(6):360-364. Availability: <http://www.racgp.org.au/afp/2015/june/the-wheezing-child-an-algorithm>.
4. Bessa OAAC, Leite ÁJM, Solé D, Mallol J. Prevalence and risk factors associated with wheezing in the first year of life. Jornal de Pediatria. 2014;90(2):190-196. doi: 10.1016/j.jpdp.2013.08.005.

5. Bener A, Ehlayel MS, Bener HZ, Hamid Q. The impact of vitamin D deficiency on asthma, allergic rhinitis and wheezing in children: An emerging public health problem. *J. Family Community Med.* 2014 Sep-Dec;21(3):154–161. doi: 10.4103/2230-8229.142967.
6. Yao W, Barbé-Tuana FM, Llapur CJ, et al. Evaluation of airway reactivity and immune characteristics as risk factors for wheezing early in life. 2010;126(3):483-488. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.028.
7. Roh DE, Park SH, Choi HJ, Kim YH. Comparison of cytokine expression profiles in infants with a rhinovirus induced lower respiratory tract infection with or without wheezing: a comparison with respiratory syncytial virus. 2017;60(9):296-301. doi: 10.3345/kjp.2017.60.9.296.
8. Miyauchi K. Helper T cell responses to respiratory viruses in the lung: development, virus suppression, and pathogenesis. *Viral Immunology.* 2017;30(6):421-430. doi: 10.1089/vim.2017.0018.
9. Edwards MR, Strong K, Cameron A, et. al. Viral infections in allergy and immunology: How allergic inflammation influences viral infections and illness. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2017;140(4):909-920. doi: 10.1016/j.jaci.2017.07.025.
10. Chkhaidze I, Zirakishvili D, Shavshvishvili N, Barnabishvili N. Prognostic value of TH1/TH2 cytokines in infants with wheezing in a three year follow-up study. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2016;84(3):144-150. doi: 10.5603/PiAP.2016.0016.
11. Edgar S, Mattiello R, Yao W, et. al. Atopy, cytokine production, and airway reactivity as predictors of pre-school asthma and airway responsiveness. *Pediatr Pulmonol.* 2014;49(2):132-139. doi: 10.1002/ppul.22784.
12. Shawn L. Ralston, Allan S, et al. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis. *Pediatrics.* 2014 November;134(5):1474-1502. doi: 10.1542/peds.2014-2742.

13. Smijan OI, Plahuta VA. Features of the clinical course of acute obstructive bronchitis in young children. *Problems of Continuous Medical Education and Science*. 2014;2:38-41. Availability: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Psmno\\_2014\\_2\\_11](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Psmno_2014_2_11). (In Ukrainian).
14. AbaturOV OE, Rusakova OO. Immune and genetic aspects of anti-inflammatory therapy of acute obstructive bronchitis in infants. *Child's health*. 2015;7:41-45. Availability: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zd\\_2015\\_7\\_9](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zd_2015_7_9). (in Ukrainian).
15. Dixon DL. The Role of Human Milk Immunomodulators in Protecting Against Viral Bronchiolitis and Development of Chronic Wheezing Illness. *Children*. 2015;2(3):289-304. doi: 10.3390/children2030289.
16. Juhimenko OO. Does clinical remission of recurrent obstructive bronchitis absence of immunological changes in the respiratory tract in children? *Infectious diseases*. 2016;83(1):43-48. (In Ukrainian).
17. AbaturOV OE, Rusakova OO. Molecular mechanisms of formation of recurrent acute obstructive bronchitis in young children. *Medical perspectives*. 2015;20(2):88-94. Availability: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mp\\_2015\\_20\\_2\\_16](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mp_2015_20_2_16). (in Ukrainian).
18. Gerasimjuk MI. Banal assessment of patients with chronic tonsillitis according to clinical parameters depending on the nature of the dynamics of immunological parameters. *Hospital Surgery*. 2016;4:72-75. (in Ukrainian).

### **Відомості про авторів:**

Большот Юрій Кононович,

доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії 3 та неонатології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,

робоча адреса: 49000, вул. Караваєва, 68, м. Дніпро, Україна

телефон робочий: (056) 760 51 15

електронна адреса: [pediatria2@i.ua](mailto:pediatria2@i.ua)

Годяцька Катерина Костянтинівна,

асистент кафедри педіатрії 3 та неонатології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,

робоча адреса: 49000, вул. Караваєва, 68, м. Дніпро, Україна

телефон робочий: (056) 760 51 15; телефон мобільний: (067) 913 01 50

електронна адреса: [katerynahodiatska@gmail.com](mailto:katerynahodiatska@gmail.com); [pediatria2@i.ua](mailto:pediatria2@i.ua)

Бордій Тіна Андріївна,

кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії 3 та неонатології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,

робоча адреса: 49000, вул. Караваєва, 68, м. Дніпро, Україна

телефон робочий: (056) 760 51 15

електронна адреса: [tina\\_bordiy@ua.fm](mailto:tina_bordiy@ua.fm); [pediatria2@i.ua](mailto:pediatria2@i.ua)