

*О.О.Юхименко¹, А.О.Руденко^{1,2}, А.А.Стасенко²,
П.О.Дмитрієвський², Т.В.Стаценко³, Н.А.Зелена⁴,
М.Г.Березіна⁵*

ОСОБЛИВОСТІ СПІВВІДНОШЕННЯ Т-ХЕЛПЕРІВ 2 ТА 17 У ДІТЕЙ З РЕЦИДИВУЮЧИМ ОБСТРУКТИВНИМ БРОНХІТОМ

¹ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України», м. Київ,

²ПВНЗ «Київський медичний університет УАНМ», м. Київ,

³Дитяча клінічна лікарня № 8 Шевченківського району м. Києва,

⁴КНП «Центр первинної медико - санітарної допомоги № 1 Святошинського району м. Києва),

⁵Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Вступ. В імунній системі людини існують різні за функцією субпопуляції Т-хелперів, які скеровують імунну відповідь в різних напрямках. Визначивши баланс функціональної активності окремих субпопуляцій цих клітин можна оцінити спрямованість імунної відповіді. Встановлено, що Т-хелпери 2-го типу відповідають за розвиток алергії, тоді як Т-хелпери 17 відповідають за розвиток хронічного запалення.

Мета. Дослідження значення балансу Т-хелперів 2 та 17 у дітей з рецидивуючим обструктивним бронхітом (РОБ).

Матеріали і методи. Проведено вивчення особливостей функціонування Т-хелперів 2 та 17 у дітей з інфекційно-асоційованим та алергічним рецидивуючим обструктивним бронхітом (РОБ) шляхом визначення рівнів інтерлейкінів 6 та 17 у слині методом ІФА у стані ремісії та під час загострення бронхообструктивного синдрому у 46-ти дітей віком від 1 до 6 років.

Результати. Встановлено, що серед групи дітей з РОБ можна виділити 2 підгрупи за активністю Th-2 та Th-17. Для пацієнтів з інфекційно-асоційованим РОБ притаманна надмірна активація Th-17 як у стані ремісії, так і під час загострення при відсутності зміни активності Th-2. У дітей з алергічним механізмом розвитку спостерігається надмірна активація Th-2 у стані ремісії та на тлі розвитку бронхообструктивного синдрому в поєднанні з помірним підвищенням активності Th-17 під час загострення.

Висновки. Баланс Т-хелперів 2 та 17 відіграє важливу роль у патогенезі інфекційно-асоційованого РОБ у дітей

Ключові слова: діти, респіраторні інфекції, рецидивуючий обструктивний бронхіт.

Вступ. Повторні епізоди гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) є актуальною проблемою сучасної медицини [1]. У разі якщо вони супроводжуються розвитком бронхообструктивного синдрому – рецидивуючим обструктивним бронхітом (РОБ) виникає особлива небезпека для життя і здоров'я дитини [2]. Сьогодні існують декілька поглядів на проблему РОБ. Перший з яких розглядає алергію в якості одного з патогенетичних механізмів розвитку захворювання [3]. Водночас, до цих пір накопичено чимало даних, що вказують на важливе значення збудників респіраторних

інфекцій як важливої а часто провідної причини формування РОБ [4, 5, 6]. Одним з найбільш важливих процесів, що відбуваються в імунній системі є активація Т-хелперів, які, в свою чергу, координують діяльність інших ланок імунної системи. На сьогодні відомо 6 субпопуляцій лімфоцитів з Т-хелперною функцією. Нашу увагу привернули Т-хелпери 2 (Th-2) та 17 (Th-17). Відомо, що активація Th-2 відповідає розвитку алергії, тоді як активація Th-17 відповідає розвитку імунній відповіді спрямованої на елімінацію позаклітинних патогенів, також він приймає участь у розвитку хронічних запальних процесів [7]. Враховуючи, що безпосереднє визначення кількості Т-хелперів в стінці респіраторного тракту потребує проведення інвазивного обстеження (біопсії), в якості альтернативи можливе визначення медіаторів, що індукують утворення цих клітин – інтерлейкіну 4 (IL-4) для Th-2 та інтерлейкіну 6 (IL-6) для Th-17.

Мета. Вивчення балансу в системі Т-хелперів 2 та 17 у дітей з інфекційно-асоційованим РОБ під час ремісії шляхом визначення вмісту IL-4 та IL-6 в слині під час ремісії та у стані загострення.

Матеріали і методи. Під спостереженням перебувало 46 дітей віком від 1 до 6 років: 22 пацієнти з інфекційно-асоційованим РОБ та 24 хворих з алергічним механізмом розвитку захворювання. Віднесення дітей до груп відбувалося на підставі ретельного вивчення анамнезу життя та захворювання дітей. Діагноз інфекційно-асоційованого РОБ встановлювався на підставі відсутності алергічних захворювань у батьків та інших членів родини, сезонності загострень з листопада по квітень, а також якщо загострення бронхообструктивного синдрому супроводжувалися підвищенням температури тіла до фебрильних значень, в поєднанні з іншими катаральними проявами (ринітом, фарингітом). На алергічний генез захворювання вказували обтяжений алергологічний анамнез в родині, atopічний дерматит на першому році життя, розвиток загострення після контакту з тваринами або переважно під час цвітіння рослин, відсутність вираженої температурної реакції під час бронхообструктивного синдрому. Розподіл дітей за віком та статтю був відповідним.

Інтерлейкіни 4 та 6 визначалися в слині за допомогою імуноферментного методу на багатоканальному фотометрі "STAT FAX" (США) відповідно до інструкцій виробників.

Метод заснований на формуванні на твердій фазі багат шарового комплексу за рахунок послідовного проведення специфічних імунохімічних реакцій, видаленні на кожному етапі незв'язаних компонентів, детекції утвореного комплексу антиген-антитіло шляхом проведення ферментативної реакції та вимірюванні величини оптичної щільності, яка прямо пропорційна кількості антигену (або антитіла) [1]. Реєстрація результатів кольорової ІФА-реакції відбувається за допомогою фотометра вертикального сканування (ІФА-рідера). Інтенсивність реакції прямо пропорційна кількості специфічних антитіл в біопробі [2]. Концентрацію ІЛ-6 визначали за допомогою тест-системи ІФА для кількісного визначення виробництва «Вектор-Бест» (Росія, м. Новосибірськ). Дослідження проводилося у стані ремісії, яка тривала щонайменше протягом 2 тижнів а також під час загострення РОБ. Під станом ремісії розуміли відсутність будь-яких клінічних проявів ураження дихальних шляхів, а також відсутність ознак бронхообструктивного синдрому при об'єктивному обстеженні у день отримання матеріалу.

Результати та їх обговорення. Встановлено, що під час ремісії в слині дітей з інфекційно-асоційованим РОБ уміст IL-4 склав $0,02 \pm 0,003$ пг/мл, тоді як в у пацієнтів з бронхообструкцією що виникла на тлі проявів алергії відповідний рівень склав $0,062 \pm 0,004$ пг/мл, відмінності достовірні ($p < 0,01$). Отримані результати доводять, що під навіть у разі відсутності клінічних проявів захворювання у пацієнтів з алергічним генезом РОБ спостерігається посилення активності Th-2. Під час загострення рівні IL-4 у слині пацієнтів з інфекційно-асоційованим РОБ складали $0,021 \pm 0,003$ пг/мл, що не відрізнялося від показника визначеного в ремісію. Це вказує на відсутність істотного впливу Th-2 на патогенез бронхообструктивного синдрому у цих пацієнтів. Натомість у хворих, в яких захворювання мало алергічний генез рівні IL-4 під час загострення склали $0,22 \pm 0,033$ пг/мл що більше ніж в 3,5 рази перевищує показники, визначені під час ремісії. Відповідно участь Th-2 у розвитку цього патологічного процесу є провідною. Рівень IL-6 у слині дітей з інфекційно-асоційованим РОБ у стані ремісії склав $0,06 \pm 0,005$ пг/мл тоді як у дітей з алергічним генезом захворювання його рівень був $0,02 \pm 0,003$ пг/мл, відмінності достовірні ($p < 0,01$). Як відомо, IL-6 є ключовим фактором диференціювання попередників Т-хелперів у Th-17 клітини, тому підвищений уміст цього інтерлейкіну відповідає посиленню Th-17 активності. На тлі загострення з інфекційно-асоційованого РОБ уміст IL-6 підвищувався до $0,26 \pm 0,02$ пг/мл, що перевищувало вихідний рівень більше ніж у 4 рази ($p < 0,001$) тоді як у пацієнтів з алергічним генезом захворювання його рівень був $0,11 \pm 0,02$ пг/мл, що перевищувало вихідні рівні більш ніж у 5 разів ($p < 0,001$). Таким чином, отримані данні свідчать, що у дітей з РОБ алергічного генезу у стані ремісії визначається підвищення функціональної активності Th-2, тоді як у пацієнтів з інфекційно-асоційованою формою захворювання визначається посилення Th-17. Розвиток загострення в обох групах призводить до збільшення активності Th-17, однак у пацієнтів з інфекційним механізмом розвитку РОБ має місце надмірна активність цих клітин, що є ймовірним фактором, що сприяє розвитку хронічного запалення, яке, в свою чергу реалізується в повторних нападах бронхообструкції. У пацієнтів з алергічним генезом РОБ під час загострення також спостерігається висока активність Th-2, яка також сприяє розвитку бронхообструкції.

Висновки. Серед групи дітей з РОБ можна виділити підгрупи за активністю Th-2 та Th-17. Для пацієнтів з інфекційно-асоційованим РОБ притаманна надмірна активація Th-17 як у стані ремісії так і під час загострення при відсутності зміни активності Th-2. У дітей з алергічним механізмом розвитку спостерігається надмірна активація Th-2 у стані ремісії та на тлі розвитку бронхообструктивного синдрому в поєднанні з помірним підвищенням активності Th-17 під час загострення. Необхідне подальше вивчення імунпатологічних змін у дітей з РОБ.

Література

1. Охотникова Е.Н., Руденко С.Н., Коломиец Е.Н. Рекуррентные инфекции респираторного тракта у детей и их иммунопрофилактика в свете современных представлений об иммуномодулирующей активности иммуноотропных препаратов // Современная педиатрия. – 2013. - № 1(49). - С.42-50.

2. Сенаторова Г.С., Логвінова О.Л., Бужинська Н.Р. та ін. Рецидивуючий обструктивний бронхіт у дітей: попередити чи лікувати? // Журнал «Здоровье ребенка». – 2007. - №3(6) <http://www.mif-ua.com/archive/article/370>

3. Leung D. Y. M., Sampson H.A., Geha R., Szefer S.J. Pediatric Allergy Principles and Practice, Second Edition // Elsevier. – 2010. – 688 p.

4. Gern J.E. Viral respiratory infection and the link to asthma // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2008. – V.27(10 Suppl). – P.97–103.

5. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high risk children / Jackson D.J., Gangnon R.E., Evans M.D. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2008.

6. A novel group of rhinoviruses is associated with asthma hospitalizations / Miller E.K., Edwards K.M., Weinberg G.A., et al. // J. Allergy Clin Immunol. – 2009. – V.123. – P.98–104.

7. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник.-Киев.-2010.-552с.

О.А.Юхименко, А.А.Руденко, А.А.Стасенко, П.О.Дмитриевский, Т.В.Стаценко, Н.А.Зелена, М.Г.Березина

Особенности соотношения Т-хелперов 2 и 17 у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом

ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней имени Л.В. Громашевского НАМН Украины», г. Киев,

ЧВУЗ «Киевский медицинский университет УАНМ», г. Киев,

Детская клиническая больница № 8 Шевченковского района г. Киева,

КНП «Центр первичной медико - санитарной помощи № 1

Святошинского района г. Киева»,

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Введение. В иммунной системе человека существуют различные по функциям субпопуляции Т-хелперов, которые направляют иммунный ответ в разных направлениях. Определив баланс функциональной активности отдельных субпопуляций этих клеток можно оценить направленность иммунного ответа. Установлено, что Т-хелперы 2 типа отвечают за развитие аллергии, тогда как Т-хелперы 17 отвечают за развитие хронического воспаления.

Цель. Исследование значения баланса Т-хелперов 2 и 17 у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом (РОБ).

Материалы и методы. Проведено изучение особенностей функционирования Т-хелперов 2 и 17 у детей с инфекционно-ассоциированным и аллергическим рецидивирующим обструктивным бронхитом (РОБ) путем определения уровней интерлейкинов 6 и 17 в слюне методом ИФА в состоянии ремиссии и во время обострения бронхообструктивного синдрома у 46 детей в возрасте от 1 до 6 лет.

Результаты. Установлено, что среди группы детей с РОБ можно выделить 2 подгруппы по активности Th-2 и Th-17. Для пациентов с инфекционно-ассоциированным РОБ присуща чрезмерная активация Th-17 как в состоянии ремиссии так и во время обострения при отсутствии изменения активности Th-2. У детей с аллергическим механизмом развития наблюдается чрезмерная активация Th-2 в состоянии ремиссии и на фоне развития бронхообструктивного синдрома в сочетании с умеренным повышением активности Th-17 во время обострения.

Выводы. Баланс Т-хелперов 2 и 17 играет важную роль в патогенезе инфекционно-ассоциированного РОБ у детей.

Ключевые слова: дети, респираторные инфекции, обструктивный бронхит.

*O. Yukhymenko, A. Rudenko, A. Stasenko, P. Dmitrievskiy,
T. Statsenko, N. Zelena, M. Berezina*

Peculiaritiess of T-helpers 2 and 17 ratio in children with recurrent obstructive bronchitis

**L.V. Gromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases
of NAMS of Ukraine, Kyiv,**

Kyiv Medical University of UAFM, Kyiv,

Children's Clinical Hospital № 8, Shevchenkivskiy District, Kyiv,

**DC The Center for Primary Health Care № 1 of Sviatoshynskyy
District, Kyiv,**

Bogomolets National Medical University, Kyiv

Introduction. In the human immune system function there are different subpopulations of T helper cells that direct the immune response in different ways. After determining the balance of functional activity of specific subpopulations of cells can estimate the orientation of the immune response. Established that T-helper type 2 responsible for the development of allergies, while 17 T-helper cells responsible for the development of chronic inflammation.

The aim of our work was to study the balance of T-helper 2 and 17 children with recurrent obstructive bronchitis (Rob).

Materials and methods. The study of the functioning of T-helper 2 and 17 children with infection-associated and allergic recurrent obstructive bronchitis (Rob) by determining the levels of interleukins 6 and 17 in the saliva by ELISA in remission and during acute broncho-obstructive symptoms in 46 children aged 1 to 6 years.

Results. It was found that among a group of children from Rob can distinguish 2 subgroups for the activity of Th-Th-2 and 17. The course of infection-associated ROB associated with excessive activation of Th-17 both in remission and exacerbation during the absence of changes in activity of Th-2. In children with allergic mechanism of an excessive activation of Th-2 in remission and against the backdrop of bronchial obstruction syndrome, combined with a moderate increase in activity of Th-17 during sharpening.

Conclusions. Balance T-helper 2 and 17 play an important role in the pathogenesis of infection-associated Rob children

Key words: children, respiratory infections, obstructive bronchitis.

Відомості про авторів:

Юхименко Ольга Олексіївна – к.мед.н., с.н.с., завідувача відділом науково – організаційної діяльності і міжнародних зв'язків ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України». Адреса: Київ, вул. М. Амосова, 5.

Руденко Антоніна Олексіївна – д.мед.н., професор, завідувача відділом нейроінфекцій ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України». Адреса: Київ, вул. М. Амосова, 5.

Стасенко Аліна Анатоліївна – д.б.н., професор, ПВНЗ «Київський медичний університет УАНМ». Адреса: Київ, вул. Л. Толстого, 9.

Дмитрієвський Павло Олегович – асистент кафедри педіатрії ПВНЗ «Київський медичний університет УАНМ». Адреса: Київ, вул. Л. Толстого, 9.

Стаценко Тетяна Володимирівна – заступник головного лікаря з медичної частина ДКЛ №8 Шевченківського району м. Києва. Адреса: Київ, вул. Мельникова, 18.

Зелена Наталія Андріївна – головний лікар КНП «Центр первинної медико - санітарної допомоги № 1 Святошинського району м. Києва».

Березіна Марія Глібієвна – студентка п'ятого курсу Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.