



УДК 616.21/.23 – 022.7 – 053.2:612.017

## ДИНАМІКА РІВНІВ ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4 ТА ІЛ-8 ПРИ СТЕНОЗУЮЧОМУ ЛАРИНГОТРАХЕЇТІ У ДІТЕЙ

*Станіславчук Л.М.*

*Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця*

### **Вступ**

Стенозуючий ларинготрахеїт (СЛТ) – один із найпоширеніших синдромів у дітей дошкільного віку, який зумовлений обструкцією верхніх дихальних шляхів. СЛТ виникає переважно на тлі ГРВІ [1-3]. Роль інших патогенів (бактерії, хламідії, мікоплазми) в генезі захворювання суттєво менша [4,5].

Щороку близько 3% дітей переносять СЛТ [6]. Загальноприйнятої класифікації СЛТ немає. Як окрему форму більшість авторів виділяє рецидивуючий стенозуючий ларинготрахеїт (РСЛТ) [7, 8]. За даними одних дослідників, немає відмінностей щодо етіології та клінічної симптоматики між СЛТ і РСЛТ [8, 9]. На думку інших, РСЛТ – це самостійне, поліфакторіальне захворювання, в патогенезі якого має значення хронічне алергічне запалення з гіперергією дихальних шляхів, імунологічні порушення, генетична схильність та персистенція деяких збудників (вірусів грипу, парагрипу, аденовірусів, респіраторно-синцитіальних вірусів, хламідій) [9, 10]. Незалежно від етіології захворювання, в основі СЛТ лежить локальне вогнище запалення, в патогенезі якого важливу роль відіграють цитокіни [11, 12]. Як відомо, одним із основних медіаторів запальних реакцій є ІЛ-1 $\beta$ , який діє в якості ендогенного пірогена і індукує синтез прозапальних протеїнів. Викликаючи і посилюючи імунну і запальну відповідь, ІЛ-1 $\beta$  відіграє важливу роль в координації місцевого і системного запалення, в тому числі і алергічного генезу [13]. ІЛ-1 $\beta$  зокрема запускає синтез ІЛ-8, який сприяє хемотаксису нейтрофілів, базофілів, еозинофілів та виходу ферментів із нейтрофілів [14]. У той же час протизапальний цитокін ІЛ-4, що відіграє центральну роль у регуляції алергічних реакцій і причетний до синтезу алерген-специфічного ІgE і еозинофілії, блокує продукцію ІЛ-1 $\beta$  [15]. Незважаючи на

велику кількість досліджень стосовно ролі цитокінів при інфекційних та алергічних захворюваннях [16-19], в доступній літературі ми не знайшли даних щодо цитокінового статусу дітей зі СЛТ і РСЛТ у залежності від ступеня важкості.

### **Мета дослідження**

Вивчити рівні ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4 та ІЛ-8 у дітей зі СЛТ і РСЛТ.

### **Матеріали і методи**

Дослідження проведено на базі Вінницької обласної клінічної дитячої інфекційної лікарні. Під спостереженням перебувало 166 дітей віком 0-13 років зі СЛТ (1-3 епізоди захворювання) і РСЛТ (4 і більше епізодів захворювання). Важкість стану оцінювали в балах за шкалою Westley (0-17 балів).

Вміст ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4 та ІЛ-8 у сироватці крові хворих визначали імуноферментним методом ELISA за стандартними наборами «ИНТЕРЛЕЙКИН-1бета-ИФА-БЕСТ», «ИНТЕРЛЕЙКИН-4-ИФА-БЕСТ», «ИНТЕРЛЕЙКИН-8-ИФА-БЕСТ» (ЗАТ «Вектор-Бест», Росія), відповідно до інструкції фірми-виробника. Матеріал для імуноферментних досліджень отримували одразу при госпіталізації хворих. Дослідження виконані в науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Статистико-математичний аналіз виконано за допомогою непараметричного тесту Манна-Уїтні.

### **Результати досліджень**

Середній вік обстежених дітей становив 40,2 $\pm$ 3,1 місяця; хлопчиків було 116, дівчаток – 50, співвідношення хлопчики:дівчатка складало 2,3:1,0 (табл. 1).



Таблиця 1

## Клінічна характеристика хворих зі СЛТ та РСЛТ

Показники	Хворі зі СЛТ (n=137)	Хворі з РСЛТ (n=29)	p
Хворі зі СЛТ (РСЛТ) I ст., n (%)	67 (48,90%)	19 (65,5%)	0,001
Важкість за шкалою Westley (бали) при СЛТ (РСЛТ) I ст.	2,88±0,33	2,73±0,45	0,127
Хворі зі СЛТ (РСЛТ) II ст., n (%)	49 (35,76%)	8 (27,58%)	0,025
Важкість за шкалою Westley (бали) при СЛТ (РСЛТ) II ст.	4,40±0,50	4,37±0,52	0,871
Хворі зі СЛТ (РСЛТ) III ст., n (%)	21 (15,32%)	2 (6,89%)	0,332
Важкість за шкалою Westley (бали) при СЛТ (РСЛТ) III ст.	8,76±2,26	11,00±7,07	0,686

*Примітки:**n* – кількість хворих;*\** – рівень статистичної значущості відмінностей між групами СЛТ і РСЛТ.

Переважну більшість хворих склали діти зі СЛТ і РСЛТ I ступеня (1–3 бали за Westley). Серед хворих зі РСЛТ таких було в 1,3 разу більше, ніж серед хворих зі СЛТ. В той же час частка дітей зі СЛТ II ступеня (4–5 балів за Westley) була суттєво більшою при СЛТ і перевищувала таку при РСЛТ 2).

в 1,3 разу. Найменша частка (13,85% від загальної кількості хворих) припадала на дітей зі СЛТ та РСЛТ III ступеня (6 балів і більше за Westley).

Першим етапом дослідження було вивчення рівнів ІЛ-1β, ІЛ-4, ІЛ-8 при СЛТ та РСЛТ в залежності від ступеня важкості (табл.

Таблиця 2

## Результати порівняння рівнів ІЛ (пг/л) у здорових дітей і у хворих зі СЛТ та РСЛТ

Групи ІЛ	Здорові	Хворі зі СЛТ і РСЛТ I ст. (n=86)	Хворі зі СЛТ і РСЛТ II ст. (n=57)	Хворі зі СЛТ і РСЛТ III ст. (n=23)
Рівень ІЛ - 1β	25,5±7,23	33,2±13,5*	52,0±15,6*#	72,0±13,1*#§
Рівень ІЛ - 4	7,18±2,72	12,94±5,8*	15,1±5,18*#	18,22±5,60 *#§
Рівень ІЛ - 8	57,5±15,8	72,8±17,0*	104,6±30,0*#	171,4±27,8*#§

*Примітки:**n* – кількість хворих;*\** – статистична значущість відмінностей по відношенню до здорових;*#* – статистична значущість відмінностей по відношенню до групи СЛТ і РСЛТ I ступеня;



\$ – статистична значущість відмінностей по відношенню до групи СЛТ і РСЛТ II ступеня.

Виявилось, що рівні як прозапальних ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-8, так і протизапального ІЛ-4 були значно вищі у хворих зі СЛТ та РСЛТ, ніж у здорових. Різниця була суттєвою і при порівнянні між групами в залежності

від ступеня важкості. Найвищі значення інтерлейкінів реєструвались в групі хворих зі СЛТ та РСЛТ III ступеня.

На наступному етапі ми порівняли рівні ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4 та ІЛ-8 у хворих зі СЛТ та РСЛТ (табл. 3).

Таблиця 3

### Результати порівняння рівнів ІЛ (пг/л) у здорових дітей, хворих зі СЛТ та РСЛТ

Групи порівняння	Рівень ІЛ-1 $\beta$ (пг/л)	Рівень ІЛ-4 (пг/л)	Рівень ІЛ-8 (пг/л)
Здорові	25,5 $\pm$ 7,23	7,18 $\pm$ 2,72	57,5 $\pm$ 15,8
Хворі зі СЛТ I ст., n=67	33,3 $\pm$ 13,5*	10,6 $\pm$ 2,72*#	72,3 $\pm$ 16,4*
Хворі з РСЛТ I ст., n=19	32,8 $\pm$ 13,8*	21,3 $\pm$ 6,15*	74,7 $\pm$ 19,1*
Хворі зі СЛТ II ст., n=49	52,8 $\pm$ 14,8*	13,9 $\pm$ 3,58*\$	105,6 $\pm$ 28,9*
Хворі з РСЛТ II ст., n=8	46,8 $\pm$ 20,3*	22,2 $\pm$ 7,68*	98,6 $\pm$ 38,1*
Хворі зі СЛТ III ст., n=21	72,4 $\pm$ 13,7*	18,02 $\pm$ 5,41*	172,5 $\pm$ 30,0*
Хворі з РСЛТ III ст., n=2	68,5 $\pm$ 5,21*	20,4 $\pm$ 9,75*	159,4 $\pm$ 32,4*

#### Примітки:

n – кількість хворих;

\* – статистична значущість відмінностей між здоровими і хворими;

# – рівень статистичної значущості відмінностей між групами СЛТ I ст. і РСЛТ I ст.;

\$ – рівень статистичної значущості відмінностей між групами СЛТ II ст. і РСЛТ II ст.

Рівні досліджуваних інтерлейкінів як у хворих зі СЛТ, так і у хворих з РСЛТ були істотно вищі ніж у здорових. Значення ІЛ-8 і ІЛ-1 $\beta$  у хворих зі СЛТ та РСЛТ суттєво не відрізнялись в групах з однаковим ступенем важкості. У той же час рівень ІЛ-4 у хворих з РСЛТ I ст. і РСЛТ II ст. перевищував рівень у хворих зі СЛТ I ст. і СЛТ II ст. в 2,0 та 1,6 раза відповідно. Значення ІЛ-4 при СЛТ III ст. і РСЛТ III ст. істотно не відрізнялись.

#### Висновки

1. Рівні ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4 та ІЛ-8 значно вищі у хворих зі СЛТ та РСЛТ ніж у здорових.

2. Між групами хворих зі СЛТ і РСЛТ I ступеня, СЛТ і РСЛТ II ступеня та СЛТ і РСЛТ III ступеня спостерігалась суттєва різниця щодо рівнів ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4 та ІЛ-8, які збільшувались відповідно з наростанням ступеня важкості.

3. Рівні ІЛ-4 у хворих зі РСЛТ I ступеня і РСЛТ II ступеня істотно перевищували такі у хворих зі СЛТ відповідного ступеня важкості.

**Резюме.** Проведено аналіз рівнів ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4 та ІЛ-8 у дітей зі СЛТ і РСЛТ. Встановлено, що рівні ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4 та ІЛ-8 були значно вищі у хворих зі СЛТ і РСЛТ ніж у здорових дітей. Рівні ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4 та ІЛ-8 збільшувались відповідно з наростанням ступеня важкості ларинготрахеїту. Рівень ІЛ-4 у хворих із РСЛТ істотно перевищував такий у хворих зі СЛТ.

**Ключові слова:** стенозуючий ларинготрахеїт, діти, інтерлейкіни.



## Dynamics of interleukins IL-1 $\beta$ , IL-4,8 in the children with stenosing laryngotracheitis

Stanislavchuk L.M.

**Summary.** It was analyzed the levels of IL-1 $\beta$ , IL-4 and IL-8 in children with laryngotracheitis (LT) and recurrent laryngotracheitis (RLT). It was established that the levels of IL-1 $\beta$ , IL-4 and IL-8 were significantly higher in patients with LT and RLT than in healthy children. The levels of IL-1 $\beta$ , IL-4 and IL-8 were increased in accordance with severity laryngotracheitis. The level of IL-4 in patients with RLT was significantly higher than in patients with SLT.

**Key words:** laryngotracheitis, children, interleukins.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Bjornson C.L. Croup in children / C.L. Bjornson, D.W. Johnson // *CMAJ*. – 2013. – Vol. 185, №15. – P. 1317–1323.
2. Respiratory viruses in laryngeal croup of young children / H. Rihkanen, E. Rönkkö, T. Nieminen [et al.] // *J Pediatr*. – 2008. – Vol.152, №5. – P. 661-665.
3. Cherry J.D. Clinical practice. Croup / J.D. Cherry // *N Engl J Med*. – 2008. - Vol. 358, № 4. – P. 384–391.
4. Савенкова М.С. Современные аспекты этиопатогенеза и тактики ведения детей с острым стенозирующим ларингитом / М.С. Савенкова // *Педиатрия*. – 2008. – Т. 87, № 1. – С. 133–138.
5. Worrall G. Croup / G. Worrall // *Can Fam Physician*. – 2008. – Vol. 54, №4. – P. 573 – 574.
6. Johnson D. Croup / D. Johnson // *Clinical Evidence*. (Online) – 2009:0321.
7. Kwong K. Recurrent croup presentation, diagnosis, and management / K. Kwong, M. Hoa, J.M. Coticchia // *Am J Otolaryngol*. - 2007. - Vol. 28, No 6. – P. 401-407.
8. The viral aetiology of croup and recurrent croup / S.R. Wall, D. Wat, O.B. Spiller [et al.] // *Arch Dis Child*. – 2009. – Vol. 94, № 5. – P. 359-360.
9. Fitzgerald D.A. The assessment and management of croup / D.A. Fitzgerald // *Paediatr Respir Rev*. – 2006. – Vol. 7, №1. – P. 73–81.
10. Орлова С.Н. О некоторых механизмах рецидивирующего течения стенозирующих ларинготрахеитов у детей / С.Н. Орлова, А.И. Рывкин, Н.С. Побединская // *Вестник оториноларингологии*. – 2007. – № 2. – С. 16-19.
11. Сокурова М.С. Клинико-иммунологическая характеристика острого и рецидивирующего стенозирующего ларинготрахеита у детей / М.С. Сокурова, Ф.П. Романюк, А.С. Симбирцев // *Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования*. – 2011. – № 2. – С. 59-66.
12. Гордеев А.В. Цитокиновый статус при крупах у детей на фоне лечения / А.В. Гордеев, С.Л. Пискунова, А.А. Черникова // *Журнал инфектологии*. – 2011. – № 3. – С. 40-41.
13. Dinarello C.A. Biologic basis for interleukin-1 in disease / C.A. Dinarello // *Blood*. – 1996. – Vol. 87. – P. 2095-2147.
14. Interleukin-17 and lung host defense against *Klebsiella pneumoniae* infection / P. Ye, P.B. Garvey, P. Zhang [et al.] // *Am J Respir Cell Mol Biol*. – 2001. – Vol. 25. – P. 335-340.
15. Distinct roles for IL-13 and IL-4 via IL-13 receptor alpha1 and the type II IL-4 receptor in asthma pathogenesis / A. Munitz, E.B. Brandt, M. Mingler [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2008. – Vol. 105. – P. 7240-7245.
16. Human parainfluenza virus serotypes differ in their kinetics of replication and cytokine secretion in human tracheobronchial airway epithelium / A. Schaap-Nutt, R. Liesman, E.J. Bartlett [et al.] // *Virology*. – 2012. - Vol. 433, №2. - P. 320-328.
17. Local production of inflammatory mediators during childhood parainfluenza virus infection / R.E. El Feghaly, L. McGann, C.A. Bonville [et al.] // *Pediatr Infect Dis J*. – 2010. – Vol. 29, № 4. – e 26-31.
18. Динамика цитокинового профиля при аллергических заболеваниях у детей / Просекова Е.В., Деркач В.В., Шестовская Т.Н. [и др.] // *Тихоокеанский медицинский журнал*. – 2009. – № 4. – С. 20-22.
19. Systemic cytokine response profiles associated with respiratory virus-induced acute otitis media / J.A. Patel, S. Nair, J. Grady [et al.] // *Pediatr Infect Dis J*. – 2009. – Vol. 28, № 5. – P. 407-411.