

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.2\(53\).2022.3](https://doi.org/10.34287/MMT.2(53).2022.3)Л. С. Овчаренко, А. О. Вертегел, І. І. Редько, Т. Г. Андрієнко, І. В. Самохін, О. В. Кряжев,
О. М. ЧакмазоваДержавний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, УкраїнаL. S. Ovcharenko, A. O. Vertegel, I. I. Redko, T. G. Andrienko, I. V. Samohin, O. V. Kryazhev,
O. M. ChakmazovaState Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine

СИРОВАТКОВІ РІВНІ ДЕЯКИХ ЦИТОКІНІВ, У ДІТЕЙ ВІКОМ 6–10 РОКІВ, ЯКІ ЧАСТО ХВОРІЮТЬ НА ГРЗ

Serum level of some cytokines in children 6–10 years old with high frequency of acute respiratory infections

Реферат

Мета дослідження. Удосконалення діагностики імунних порушень у дітей віком 6–10 років, які часто хворіють на ГРЗ, на підставі даних дослідження сироваткових рівнів деяких цитокінів, шляхом порівняння з показниками у дітей, що хворіють епізодично.

Матеріали та методи. Під спостереженням знаходилося 60 дітей віком від 6 до 10 років, з яких було сформовано 2 групи: 1) діти, які часто хворіють на гострі інфекційні захворювання респіраторного тракту ($n = 30$); 2) діти, які не хворіють часто на гострі інфекційні захворювання респіраторного тракту ($n = 30$).

Результати. Серед дітей віком 6–10 років, які часто хворіють на ГРЗ статистично значимо збільшується частота реєстрації високих показників вмісту у сироватці крові інтерлейкіну-6 (на 53,3%, $p < 0,05$), ФНП (на 63,3%, $p < 0,05$) та низьких показників інтерлейкіну-10 (на 33,3%, $p < 0,05$). Було встановлено існування високої ймовірності (відношення шансів) того, що збільшення сироваткового вмісту інтерлейкіну-6, ФНП та зниження інтерлейкіну-10 від референтних значень асоційоване з наявністю збільшення частоти захворюваності на ГРЗ у дітей.

Висновок. У дітей віком 6–10 років, які часто хворіють на ГРЗ, має місце тенденція до посилення прозапальної спрямованості імунних реакцій, що не забезпечує зниження загальної захворюваності на ГРЗ та є небезпечним з боку розвитку супутніх патологічних станів неінфекційного генезу.

Abstract

Purpose of the study. Improved diagnosis of immune disorders in children aged 6–10 years old, who are often ill with upper respiratory tract infections (URTI), on the basis of these data, further investigation of serum equalities of cytokines, a way of diagnosing with indications in healthy children.

Materials and methods. There were 60 children of 6 to 10 years of age, from which 2 groups were formed: 1) children who are often ill with URTI ($n = 30$); 2) children, who do not get sick often URTI ($n = 30$).

Results. Among children of 6–10 years of age, as often ill with URTI, the frequency of registration of high indications in place of interleukin-6 blood serum (by 53,3%, $p < 0,05$), TNF (by 63,3%, $p < 0,05$) and low indications for interleukin-10 (by 33,3%, $p < 0,05$), it was established that there was a high probability (odds ratio) of an increase serum interleukin-6, TNF and a decrease in interleukin-10 as a reference value, it is associated with the presence of an increased incidence of URTI in children.

Conclusion. In children aged 6–10 years, as they often fall ill with URTI, may tend to intensify pro-inflammation of the immune reactions, which still does not ensure a decrease in serious illness on URTI and unsafe side of the development of opportunistic diseases.

Keywords: children, respiratory infections, immunity, cytokines, interleukins.

Ключові слова: діти, респіраторні інфекції, імунітет, цитокіни, інтерлейкіни.

Часта захворюваність дітей на гостру респіраторну патологію інфекційного генезу (гострі респіраторні захворювання – ГРЗ) є одним з фізіологічних проявів вікових аспектів становлення протимікробного захисту, зокрема, одного з його елементів – імунітету. Цілком зрозуміло, що реалізація даного процесу має чіткі вікові відмінності, що залежать спочатку від материнського імунітету та спроможності до здійснення вродженої відповіді, а згодом – від ефективності набутих і адаптивних механізмів імунологічної пам'яті.

Саме тому, відношення до частої захворюваності на ГРЗ широко варіює – від спокійного для дітей перших років життя, до настороженого у дітей старше 6 років, у яких адаптивний імунітет у кооперації з вродженим повинен більш-менш легко справлятися із звичайною респіраторною інфекцією. Але якщо цього не відбувається і дитина продовжує часто хворіти й після 6 років, то виникають підозри про недостатність цих двох ланок антимікробного захисту, або про відсутність достатньої координації між вродженим та адаптивним імунітетами.

Така міжклітинна імунокомпетентна координація утворюється шляхом хімічної взаємодії різних учасників імунного процесу, тобто синтезом та вивільненням цитокінів, здатних пов'язати неспецифічний вроджений імунітет із специфічним адаптивним. До таких цитокінів відносяться такі, що утворюються фагоцитарними клітинами при першому контакті з патогеном та забезпечують запуск подальших захисних реакцій. Це насамперед, інтерлейкіни (ІЛ) – 1 β , ІЛ-6, ІЛ-10 та фактор некрозу пухлини (ФНП) – α .

Інтерлейкін-1 β синтезують та секретують різноманітні макрофаги. Основними мішенями є Т-клітини, В-клітини, ендотелій і тканинні клітини. ІЛ-1 викликає активацію лімфоцитів, підвищення адгезії лейкоцитів до ендотелію [1].

Інтерлейкін-6 утворюється макрофагами. Основні ефекти ІЛ-6 включають диференціювання В-клітин і стимуляцію білків гострої фази [2].

Інтерлейкін-10 є важливим протизапальним цитокіном. Його основними мішенями є Th1 клітини. Він викликає інгібування ІЛ-2 та інтерферону гамма. Він зменшує презентацію антигену та експресію МНС класу II дендритних клітин, костимулюючих молекул на макрофагах [3]. Два пов'язаних явища пояснюють важливість продукції ІЛ-10 у цьому контексті: по-перше, широкий спектр клітин, здатних виробляти цей цитокін, а по-друге, широкий вплив, який він здійснює на клітини-мішені. Під час інфекцій вироблення ІЛ-10 зменшує

пошкодження тканин хазяїна та полегшує виживання господаря [4].

Фактор некрозу пухлин- α призводить до перехресної активації нейроендокринної і усіх ланок імунної системи [5].

Якщо продукція та ліберація даних цитокінів буде порушена, то матиме місце дискоординація вроджених та адаптивних імунних процесів, клінічним наслідком чого є саме часта захворюваність на інфекційну респіраторну патологію. Саме для встановлення повноцінності такої кооперації було проведено дослідження сироваткових рівнів цитокінів, що продукуються фагоцитарними клітинами та мають вплив на адаптивний імунітет, у дітей віком 6–10 років, які часто хворіють на ГРЗ, у порівнянні із дітьми, що хворіють епізодично.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Удосконалення діагностики імунних порушень у дітей віком 6–10 років, які часто хворіють на ГРЗ, на підставі даних дослідження сироваткових рівнів деяких цитокінів, шляхом порівняння з показниками у дітей, що хворіють епізодично.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереження знаходилося 60 дітей віком від 6 до 10 років, з яких було сформовано 2 групи: 1) діти, які часто хворіють на гострі інфекційні захворювання респіраторного тракту ($n = 30$); 2) діти, які не хворіють часто на гострі інфекційні захворювання респіраторного тракту ($n = 30$).

Визначення «часті повторні респіраторні інфекції» у дітей базувалося на таких міжнародних критеріях: 1) більш ніж 6 епізодів інфекцій дихальних шляхів протягом 1 року; 2) більше 1 епізоду інфекції верхніх дихальних шляхів на місяць у період з вересня по квітень; 3) понад 3 епізоди інфекції нижніх дихальних шляхів протягом одного року [6].

Діти в групах спостереження були зіставлені за віком, статтю, тривалістю та тяжкістю хвороби, супутньої патології. Клінічний метод складався з оцінки анамнезу, фенотипової характеристики дитини, загальноклінічних методів обстеження.

Кров для дослідження брали з кубітальної вени вранці натще. Обстеження проводилось в міській лабораторії клінічної імунології КНП «Міська дитяча лікарня № 1» Запорізької міської ради (свідоцтво про атестацію № 004313 від 21.08.2015 р.) у динаміці: до й після лікування. Кількісне визначення концентрації інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β), ІЛ-6, ІЛ-10, ФНП- α

в сироватці крові проводилося методом імуноферментного аналізу (ІФА) на фотометри-аналізаторі «Humareader SINGLE» (Німеччина).

Референтні показники визначалися за сертифікованими нормативами лабораторії, де проводилося дослідження, та викладені у локальних протоколах з імунодіагностики у дітей КНП «Міська дитяча лікарня № 1» Запорізької міської ради.

Для статистичної обробки отриманих результатів використовувався кутовий критерій Фішера ϕ (для зіставлення двох вибірок за частотою виявлення відхилень показників сироваткового вмісту цитокінів). Для оцінки ймовірності того, що за наявності виявленого відхилення дитина матиме часту захворюваність на ГРЗ використовувався метод розрахунку відношення шансів (ВШ). Значення ВШ від 0 до 1 відповідали зниженню ймовірності, більше 1 – її збільшенню, ВШ рівне 1 означало відсутність відмінностей.

Дослідження було проведено у відповідності з етичними принципами Медичного дослідження, проведеного на людях, які були прийняті

Гельсінкської Декларацією, і Якісною Клінічною Практикою (GCP).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Результати дослідження рівня цитокінів, що синтезуються макро- та мікрофагоцитарними клітинами, у дітей 1-ї та 2-ї груп спостереження, наведені у таблиці 1.

Дані, які наведені у таблиці, вказують, що серед дітей віком 6–10 років, які часто хворіють на ГРЗ статистично значимо збільшується частота реєстрації високих показників вмісту у сироватці крові інтерлейкіну-6 (на 53,3%, $p < 0,05$), ФНП (на 63,3%, $p < 0,05$) та низьких показників інтерлейкіну-10 (на 33,3%, $p < 0,05$),

Було встановлено існування високої ймовірності (відношення шансів) того, що збільшення сироваткового вмісту інтерлейкіну-6, ФНП та зниження інтерлейкіну-10 від референтних значень асоційоване з наявністю збільшення частоти захворюваності на ГРЗ у дітей.

Таблиця 1

Кількість дітей 1-ї та 2-ї груп спостереження з відхиленнями рівнів цитокінів у сироватці крові

Діапазон величини показника	Група 1, n = 30	Група 2, n = 30	ВШ, ДІ 95%
Інтерлейкін-1β			
Вище норми ($\geq 5,01$ пг/мл)	5 (16,7%)	0	∞
У межах норми (0,02–5,00 пг/мл)	25 (83,3%)	30 (100,0%)	0
Нижче норми ($\leq 0,01$ пг/мл)	0	0	–
Інтерлейкін-6			
Вище норми ($\geq 7,01$ пг/мл)	21 (70,0%)*	5 (16,7%)	11,67 (3,38–40,22)
У межах норми (0,02–7,00 пг/мл)	9 (30,0%)	25 (83,3%)	0,09 (0,03–0,30)
Нижче норми ($\leq 0,01$ пг/мл)	0	0	–
Інтерлейкін-10			
Вище норми ($\geq 9,11$ пг/мл)	4 (13,3%)	0	∞
У межах норми (3,31–9,10 пг/мл)	16 (63,4%)	29 (96,7%)	0,04 (0,01–0,33)
Нижче норми ($\leq 3,30$ пг/мл)	10 (33,3%)*	1 (3,3%)	14,50 (1,72–122,40)
Фактор некрозу пухлини			
Вище норми ($\geq 8,22$ пг/мл)	22 (73,3%)*	3 (10,0%)	24,75 (5,86–104,60)
У межах норми (0,20–8,21 пг/мл)	6 (20,0%)	27 (90,0%)	0,03 (0,01–0,12)
Нижче норми ($\leq 0,19$ пг/мл)	2 (6,7%)	0	∞

Примітка: * – достовірність відмінностей від показників групи 2 ($p < 0,05$)

ОБГОВОРЕННЯ

Враховуючи вікові особливості функціонування імунної системи, часта захворюваність на ГРЗ дітей віком 6–10 років є реальною клінічною ситуацією, коли виникають підозри про формування або наявність будь-яких порушень протимікробного захисту – початкових неспецифічних реакцій (зокрема, фагоцитозу) або специ-

фічних реакцій, обумовлених слабким формуванням імунологічної пам'яті.

В даному дослідженні, ми спостерігали дітей, що мають повторні ГРЗ без тяжких бактеріальних ускладнень. Тобто, у них мали місце проблеми не з набутими антибактеріальними механізмами, а з бар'єрною спроможністю вродженого захисту – процесами імунного кліренсу та виключення, а отже – компонентів фагоцитарної ланки.

Однією з важливих функцій фагоцитарних клітин, окрім виконання функцій безпосереднього захоплення та лізису патогенів, є утворення хімічного забезпечення відповідного лейкоцитарного мікрооточення, шляхом продукції деяких цитокінів, зокрема інтерлейкінів -1 β , -6, -10 та ФНП- α . Саме сироваткову концентрацію цих цитокінів й було досліджено.

Кількість дітей, що часто хворіють, з підвищенням рівня ІЛ-1 β не мала статистично значущої різниці з дітьми 2-ї групи, хоча й мав місце тренд до більш високих значень. Тобто, рання реакція фагоцитарних клітин на потрапляння патогенів у дітей 1-ї групи є збереженою.

Збільшення кількості дітей з високим рівнем у сироватці крові ІЛ-6 та ФНП- α та низьким рівнем ІЛ-10, свідчить про посилену прозапальну налаштованість імунної відповіді, що з одного боку забезпечує посилений режим функціонування адаптивного протибактеріального захисту без інфекційних ускладнень, а з іншого боку – потенційно несе загрозу розвитку декількох варіантів негативних подій [7].

Перший варіант – це виснаження системи адаптивного захисту через надмірне залучення лімфоцитарних клітин в інфекційний процес з подальшим розвитком функціональної та кількісної їхньої недостатності, або навпаки – надмірним і неконтрольованим зростанням малодиференційованих субпопуляцій [8, 9].

Другий варіант – підвищена ймовірність формування системної асептичної запальної патології, зокрема – аутоімунної [3, 10].

Третій варіант – запальне клітинне та хімічне ушкодження тканин різноманітних органів і систем, що призведе до розвитку функціональних та/або органічних захворювань дитини у подальшому [11].

Загалом, дослідження сироваткових рівнів цитокінів, що продукуються фагоцитарними клітинами, показало, що у дітей віком 6–10 років, які часто хворіють на ГРЗ, має місце тенденція до посилення прозапальної спрямованості імунних реакцій, що не забезпечує зниження загальної захворюваності на ГРЗ та є небезпечним збоку розвитку супутніх патологічних станів неінфекційного генезу.

ВИСНОВКИ

Серед дітей віком 6–10 років, які часто хворіють на ГРЗ статистично значимо збільшена частота реєстрації високих показників вмісту у сироватці крові прозапальних ІЛ-6, ФНП- α та низьких показників протизапального ІЛ-10, Встановлено існування високої ймовірності (відношення шансів) того, що збільшення сироваткового вмісту ІЛ-6, ФНП- α та зниження ІЛ-10 від референтних значень асоційоване з наявністю підвищення частоти захворюваності на ГРЗ у дітей.

REFERENCES

- Xu Z, Zhou X, Chen G. Expression and Mechanism of Interleukin 1 (IL-1), Interleukin 2 (IL-2), Interleukin 8 (IL-8), BMP, Fibroblast Growth Factor 1 (FGF1), and Insulin-Like Growth Factor (IGF-1) in Lumbar Disc Herniation. *Med. Sci. Monit.* 2019; 25: 984–990.
- Petes C, Mariani MK, Yang Y, et al. Interleukin (IL)-6 Inhibits IL-27- and IL-30-Mediated Inflammatory Responses in Human Monocytes. *Front. Immunol.* 2018; 9: 256.
- Belghith M, Bahrini K, Kchaou M, et al. Cerebrospinal fluid IL-10 as an early stage discriminative marker between multiple sclerosis and neuro-Behçet disease. *Cytokine.* 2018; 108: 160–167.
- Peñaloza HF, Noguera LP, Riedel CA, Bueno SM. Expanding the current knowledge about the role of interleukin-10 to major concerning bacteria. *Frontiers in microbiology.* 2018; 9: 2047.
- Leandro CG, Ferreira E, Silva WT, Lima-Silva AE. Covid-19 and Exercise-Induced Immunomodulation. *Neuroimmunomodulation.* 2020; 27 (1): 75–78.
- Cuppari C, Colavita L, Miraglia Del Giudice M, et al. Recurrent respiratory infections between immunity and atopy. *Pediatric Allergy and Immunology.* 2020; 31: 19–21.
- Freise N, Burghard A, Ortkras T, [et al.] Signaling mechanisms inducing hyporesponsiveness of phagocytes during systemic inflammation. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology,* 134 (2): 134–146.
- Hop HT, Reyes AWB, Huy TXN, et al. Interleukin 10 suppresses lysosome-mediated killing of *Brucella abortus* in cultured macrophages. *Journal of Biological Chemistry,* 2018; 293 (9): 3134–3144.
- El Hajj H, Hleihel R, El Sabban M, et al. Loss of interleukin-10 activates innate immunity to eradicate adult t-cell leukemia-initiating cells. *Haematologica.* 2021; 106 (5): 1443.
- Yoshifuji H. Pathophysiology of large vessel vasculitis and utility of interleukin-6 inhibition therapy. *Modern rheumatology,* 2019; 29 (2): 287–293.
- Scherger S, Henao-Martinez A, Franco-Paredes C, Shapiro L. Rethinking interleukin-6 blockade for treatment of COVID-19. *Medical hypotheses.* 2020; 144: 110053.