

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ  
ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВ ПРИ ПЕРВИЧНЫХ И РЕЦИДИВИРУЮЩИХ  
СТЕНОЗИРУЮЩИХ ЛАРИНГОТРАХЕИТАХ У ДЕТЕЙ

*Самиева Гульноза Уткуровна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой  
патологической физиологии*

*Собирова Шахло Бахтиёровна - ассистент кафедры спортивной и  
народной медицины, Самаркандский Государственный Медицинский университет  
(Самарканд, Узбекистан)*

**Аннотация:** В последние годы, на фоне роста заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), острые стенозирующие ларинготрахеиты вирусной этиологии привлекают особое внимание педиатров и детских оториноларингологов. Частота таких заболеваний, по данным различных исследований, варьируется от 0,1% до 0,4% среди всех госпитализированных детей с диагнозом «острая респираторная вирусная инфекция» (ОСЛТ). Развитие стенозирующего ларинготрахеита при ОРВИ существенно ухудшает состояние больных, симптомы данного заболевания преобладают в клинической картине, и от его исхода, в ряде случаев, зависит жизнь ребенка.

**Ключевые слова:** субпопуляции Т-лимфоцитов - Т-хелперов и Т-супрессоров, INF- $\alpha$ , степень иммунных расстройств, ОСЛТ, ПСЛТ.

**Annotation:** In recent years, against the background of an increase in the incidence of acute respiratory viral infections (ARVI), acute stenosing laryngotracheitis of viral etiology has attracted special attention from pediatricians and pediatric otolaryngologists. The frequency of such diseases, according to various studies, varies from 0.1% to 0.4% among all hospitalized children diagnosed with acute respiratory viral infection (ARVI). The development of stenosing laryngotracheitis during ARVI significantly worsens the condition of patients, the symptoms of this disease predominate in the clinical picture, and in some cases the child's life depends on its outcome.

**Key words:** subpopulations of T-lymphocytes - T-helpers and T-suppressors, INF- $\alpha$ , degree of immune disorders, ASLT, PSLT.

**Izoh :** So'nggi yillarda o'tkir respirator virusli infeksiyalar (ARVI) bilan kasallanishning ko'payishi fonida virusli etiologiyaning o'tkir stenozli laringotraxeitlari pediatrlar va bolalar otorinologlarining alohida e'tiborini tortdi. Bunday kasalliklarning tarqalishi, turli tadqiqotlarga ko'ra, o'tkir respirator virusli infeksiya (ARVI) tashxisi qo'yilgan kasalxonaga yotqizilgan barcha bolalar orasida 0,1% dan 0,4% gacha. ARVI paytida stenozli laringotraxeitning rivojlanishi bemorlarning ahvolini sezilarli darajada yomonlashtiradi, bu kasallikning belgilari klinik ko'rinishda ustunlik qiladi va ba'zi hollarda bolaning hayoti uning natijasiga bog'liq.

**Kalit so'zlar:** T-limfotsitlarning subpopulyatsiyalari - T-xelperlar va T-supressorlar,

*INF- $\alpha$ , immunitetning buzilishi darajasi, OSLT, PSLT.*

**Введение:** Ключевую роль в развитии острого стенозирующего ларинготрахеита играет состояние иммунной системы. Исследования показывают значительное снижение общего количества Т-лимфоцитов [6, 11] и нарушение гуморального ответа: наблюдается дисиммуноглобулинемия с понижением IgA и IgG при повышенном уровне IgM. Особенно характерно снижение последнего показателя в неосложненных случаях.

Факторы, способствующие возникновению OSLT, включают пери- и постнатальные условия: пневмопатии (включая искусственную вентиляцию легких), тяжелые формы перинатального поражения ЦНС [8], наличие тимомегалии. Эти факторы негативно сказываются на адаптивных реакциях организма.

Проблема острых стенозирующих ларинготрахеитов у детей усложняется отсутствием единого подхода к лечению и диагностике, а также изменением иммунного статуса: снижением гамма-глобулинов, IgA и IgG при повышенном уровне общего IgE [9].

#### **Материалы и методы исследования.**

В ходе научного исследования были проведены иммунологические тесты на 275 маленьких пациентах с острым ларинготрахеитом. Исследователи оценили как клеточные, так и гуморальные компоненты иммунитета следующим образом:

- определение процентного соотношения лимфоцитов в составе крови;
- количественное измерение Т-лимфоцитов (включая их подтиповые характеристики - CD3+, CD4+ и CD8+) с выделением Т-хелперов и Т-супрессоров, что проводилось с использованием моноклональных антител;
- анализ иммунологических маркеров на поверхности клеток (например, CD25, CD95) по методике Ф. Ю. Гариба и его коллег.

Для оценки гуморального ответа были замерены уровни сывороточных иммуноглобулинов А, М и G.

Кроме того:

- для определения концентраций интерферонов  $\alpha$  и  $\gamma$  в крови применялся иммуноферментный анализ с использованием тест-системы «Вектор-Бест» (Новосибирск), учитывая их значимость в противовирусной защите организма;
- для изучения цитокинов использовались современные методы твердофазного иммуноферментного анализа, включающие фиксацию моноклональных антител на планшетах и последующее определение концентраций различных цитокинов.

Эти исследования позволили комплексно оценить состояние иммунной системы у детей с острым стенозирующим ларинготрахеитом (OSLT).

#### **Обсуждение и результаты.**

В контексте острых стенозирующих ларинготрахеитов у детей (OSLT) ключевым аспектом остается понимание иммунологических нарушений и их влияния на течение заболевания. Многие из механизмов функционирования иммунной системы при OSLT до сих пор недостаточно исследованы, что создает значительный научный и практический интерес к этой проблеме [4]. Основная цель таких исследований – выявление закономерностей в работе иммунитета у данной группы пациентов для оптимизации лечебных подходов.

В рамках теории регуляции иммунного ответа, Т-лимфоциты-хелперы (Th) играют решающую роль Th1 клетки активируют клеточный ответ и В-лимфоциты-

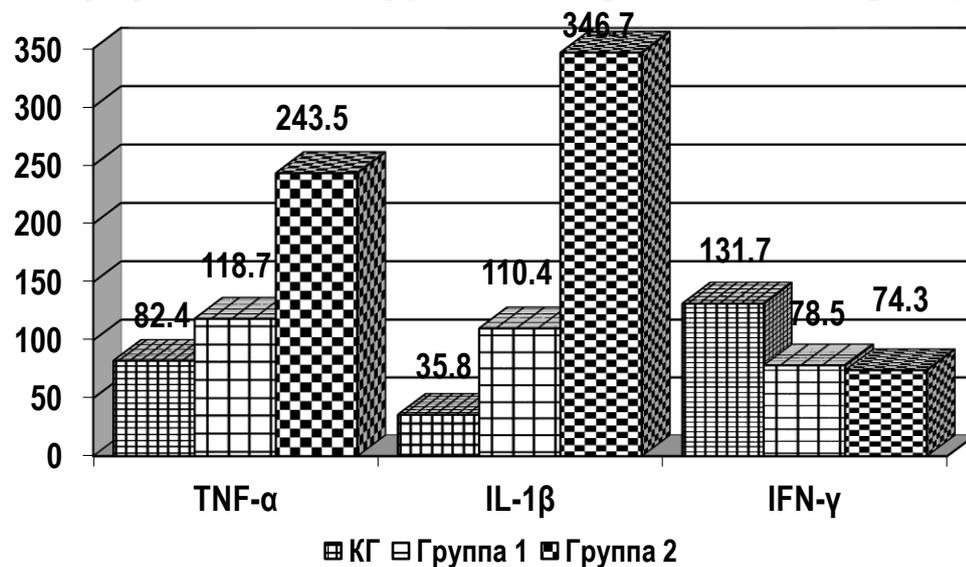
хелперы (Th2) поддерживают гуморальный иммунитет.

Цитокины, такие как фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ),  $\gamma$ -интерферон (IFN- $\gamma$ ), интерлейкины IL-1 $\beta$  и IL-4, являются регуляторами типа иммунного ответа. Эти молекулы обеспечивают взаимодействие между клеточным и гуморальным компонентами иммунитета.

В нашем исследовании для оценки влияния цитокинового профиля на развитие первичных и рецидивирующих форм ОСЛТ у детей были определены:

- Уровень интерферонов:  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) – противовирусного действия
- Уровень  $\gamma$ -интерферона (IFN- $\gamma$ ) – активации клеточного иммунитета
- Концентрация IL-4, поддерживающего гуморальный ответ
- Содержание провоспалительных цитокинов: IL-1 $\beta$  и IL-6

Такая комплексная оценка позволит глубже понять механизмы развития ОСЛТ у детей и разработать более эффективные стратегии лечения (рис. 1).



**Рис. 1. Содержание TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IFN- $\gamma$  в сыворотке крови детей, больных ОСЛТ в зависимости формы заболевания.**

Исследование показало значительные отличия в уровне провоспалительных цитокинов у детей с различными формами острых респираторных аллергических заболеваний (ОРАЗ). У пациентов, страдающих от респираторной формы аллергии (респираторная сенсibilизация), отмечается резкое повышение концентрации цитокинов TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , например для TNF- $\alpha$  уровень составил  $243,5 \pm 23,9$  пг/мл у детей с респираторной аллергией против  $82,4 \pm 7,0$  пг/мл в контрольной группе ( $P < 0,001$ ), а концентрация IL-1 $\beta$  достигла почти десять раз большей величины —  $346,7 \pm 36,6$  пг/мл против  $35,8 \pm 3,9$  пг/мл в контрольной группе ( $P < 0,001$ ).

При пищевой сенсibilизации наблюдается менее выраженное увеличение для TNF- $\alpha$  — до  $118,7 \pm 9,3$  пг/мл ( $P < 0,05$ ), а для IL-1 $\beta$  — более чем в три раза по сравнению с контрольной группой:  $110,4 \pm 8,3$  пг/мл ( $P < 0,001$ ). Уровень интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) у детей с обоими формами ОРАЗ существенно снижен так например для респираторной формы — до  $74,3 \pm 4,9$  пг/мл и для пищевой формы — до  $78,5 \pm 7,3$  пг/мл, в то время как в контрольной группе этот показатель составляет  $131,7 \pm 11,0$  пг/мл ( $P < 0,001$ ).

Таким образом, результаты указывают на преобладание активации Т-лимфоцитов Th2 при ОРАЗ и участие IL-4 в инициации синтеза IgE В-лимфоцитами. Это способствует повышенной активности тучных клеток, базофилов и

эозинофилов.

В ходе проведенного исследования были выявлены значительные различия в концентрациях провоспалительных цитокинов у детей с разными формами острых респираторных аллергических реакций. Особенно ярко это проявилось для пациентов, страдающих от респираторной формы уровень TNF-α возрос до  $243,5 \pm 23,9$  пг/мл (в контрольной группе — лишь  $82,4 \pm 7,0$  пг/мл), что подтверждается статистически значимым  $P < 0,001$ . Значительное увеличение наблюдалось и для IL-1β почти в десять раз больше по сравнению с контролем ( $346,7 \pm 36,6$  пг/мл против  $35,8 \pm 3,9$  пг/мл),  $P < 0,001$ .

При пищевой аллергии изменения были менее выраженными как например концентрация TNF-α составила лишь  $118,7 \pm 9,3$  пг/мл ( $P < 0,05$ ), для IL-1β отмечено трехкратное увеличение — до  $110,4 \pm 8,3$  пг/мл по сравнению с контрольной группой ( $P < 0,001$ ).

Уровень интерферона-γ (IFN-γ) существенно снизился как при респираторных формах аллергии ( $74,3 \pm 4,9$  пг/мл), так и пищевых ( $78,5 \pm 7,3$  пг/мл), по сравнению с контрольной группой —  $131,7 \pm 11,0$  пг/мл ( $P < 0,001$  для обеих форм).

Эти данные свидетельствуют о преобладании активации Т-лимфоцитов Th2 при острых респираторных аллергических заболеваниях. Важную роль играет IL-4 в стимуляции синтеза IgE В-клетками, что приводит к повышенной активности тучных клеток и эозинофилов.

Эти процессы усиливают воспаление в дыхательных путях и способствуют развитию аллергической реакции.

Таким образом, уровни IL-4 и общего IgE могут служить важными маркерами воспаления, что делает их значимыми для диагностики и мониторинга аллергических заболеваний.

Исследование показало повышенные концентрации общего IgE и интерлейкина-4 (IL-4) в крови детей с респираторным синдромом длительного течения. Уровень общего IgE у этой группы составил  $362,0 \pm 19,5$  МЕ/л — значимо выше показателей как для детей с периферическим синдромом (ПСЛТ) —  $308,0 \pm 13,5$  МЕ/л ( $P < 0,05$ ), так и для контрольной группы —  $103,0 \pm 6,12$  МЕ/л ( $P < 0,001$ ). Аналогичная тенденция наблюдается с уровнем IL-4: наивысший показатель у детей с РСЛТ —  $15,1 \pm 0,63$  пг/мл по сравнению с детьми из группы ПСЛТ ( $12,0 \pm 0,38$  пг/мл), что также статистически значимо различается ( $P < 0,001$ ).

Эти данные свидетельствуют о том, что у детей с респираторным синдромом длительного течения отмечаются существенные изменения в иммунном статусе.

**Таблица 1.**

**Содержание IL-4 и IgE в биологических жидкостях детей с ОСЛТ**

Показатели	Контрольная группа (n=40)	1 группа (n=122)	2 группа (n=153)
IL-4 (мазок), пг/мл	0	$310,0 \pm 13,5^{***}$	$76,0 \pm 3,6^{***\wedge\wedge\wedge}$
IL-4 сыворотка крови, пг/мл	$2,85 \pm 0,19$	$12,0 \pm 0,38^{***}$	$15,1 \pm 0,63^{***\wedge\wedge\wedge}$
IgE в сыворотке крови, МЕ/л	$103,0 \pm 6,12$	$308,0 \pm 13,5^{***}$	$362,0 \pm 19,5^{***\wedge}$

Примечание: \* - различия относительно данных контрольной группы значимы (\* -  $P < 0,05$ , \*\* -  $P < 0,01$ , \*\*\* -  $P < 0,001$ ); ^ - различия между данными 1 и 2

группы значимы ( $\wedge$  -  $P < 0,05$ ,  $\wedge\wedge$  -  $P < 0,01$ ,  $\wedge\wedge\wedge$  -  $P < 0,001$ )

В отличие от образцов крови, полученных из периферического русла, уровень IL-4 в мазке из ротоглотки, собранном непосредственно вблизи воспаленной области, был значительно выше ( $P < 0,001$ ) у детей с первичным склеротическим лимфаденитом (ПСЛТ) —  $310,0 \pm 13,5$  пг/мл, в то время как у детей с рецидивирующим склеротическим лимфаденитом (РСЛТ) этот показатель составил  $76,0 \pm 3,6$  пг/мл.

Литературные данные, посвященные анализу цитокинов в секрете ротоглотки при воспалительных процессах слизистой оболочки, крайне ограничены [3]. В рамках нашего исследования был проведен всесторонний анализ, в ходе которого также изучался цитокиновый профиль в секрете ротоглотки у детей с острым склеротическим лимфаденитом, при этом учитывая, что степень тяжести и стадию заболевания (первичная и рецидивирующая формы). В центре внимания находились три ключевых цитокина: IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и IL-4, которые были выбраны как потенциальные маркеры общего воспалительного ответа и аллергической воспаленности.

У здоровых детей средний уровень IL-1 $\beta$  в слюне составил  $21,8 \pm 1,80$  пг/мл. У больных детей результаты распределились следующим образом: в группе с более тяжелым течением заболевания (2 группа) уровень IL-1 $\beta$  составил  $196,0 \pm 20,76$  пг/мл, в группе с менее выраженным течением (1 группа) —  $128,0 \pm 14,04$  пг/мл, при этом статистическая значимость для всех показателей была  $P < 0,001$ . Различия между группами значимы ( $P < 0,01$ ) (табл. 2.).

**Таблица 2.**

**Цитокины в секрете ротовой полости у детей с ОСЛТ в зависимости от формы заболевания**

Показатели	Контрольная группа (n=40)	1 группа (n=122)	2 группа (n=153)
IL-4 (мазок), пг/мл	0	$310,0 \pm 13,5^{***}$	$76,0 \pm 3,6^{***\wedge\wedge\wedge}$
IL-4 сыворотка крови, пг/мл	$2,85 \pm 0,19$	$12,0 \pm 0,38^{***}$	$15,1 \pm 0,63^{***\wedge\wedge\wedge}$
IgE в сыворотке крови, МЕ/л	$103,0 \pm 6,12$	$308,0 \pm 13,5^{***}$	$362,0 \pm 19,5^{***\wedge}$

Примечание: \* - различия относительно данных контрольной группы значимы (\* -  $P < 0,05$ , \*\* -  $P < 0,01$ , \*\*\* -  $P < 0,001$ )

В сравнительном анализе в контрольной группе уровень TNF- $\alpha$  в слюне составил  $27,3$  пг/мл с погрешностью  $\pm 2,55$ , показатель IL-4 равнялся  $6,2$  пг/мл с погрешностью  $\pm 0,41$ .

- Группа 1: концентрация TNF- $\alpha$  возросла до  $54,6$  пг/мл ( $P < 0,001$ ), а IL-4 до  $12,7$  пг/мл ( $P < 0,001$ ).

- Группа 2: уровень TNF- $\alpha$  достиг существенно более высокого значения –  $95,7$  пг/мл ( $P < 0,001$ ), при этом концентрация IL-4 составила  $19,5$  пг/мл ( $P < 0,001$ ).

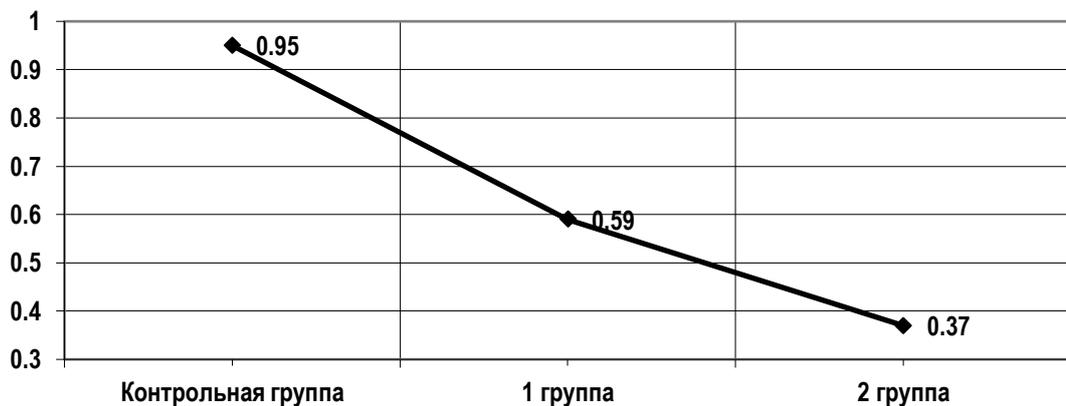
Таким образом, у больных детей наблюдается значительное увеличение уровней провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$  и Th2-опосредованного цитокина IL-4 в слюне по сравнению с контрольной группой, что указывает на активацию как провоспалительных, так и аллергических процессов. Эти данные подтверждают, что показатели гомеостаза могут служить важными маркерами патологических процессов, включая аллергическое воспаление. В рамках данного исследования было обнаружено значительное повышение уровней IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и IL-4 в секрете

ротоглотки у детей с острым синдромом длительного течения (ОСЛТ). Наибольшее повышение наблюдалось для IL-1 $\beta$ , что имеет статистическое значение. У детей с респираторным синдромом длительного течения (РСЛТ) уровни всех трех цитокинов значительно превышали показатели детей с пищевой сенсibilизацией (ПСЛТ), однако при ПСЛТ не было зафиксировано значительных изменений уровней IL-1 и TNF- $\alpha$  в сыворотке.

Согласно существующим данным, при воспалении инфекционного характера, а также в меньшей степени при атопическом воспалении, при этом IFN- $\gamma$  активирует макрофаги, которые приводят к стимуляции синтеза IL-1 $\beta$ . При нормальных физиологических условиях IL-1 $\beta$  увеличивает секрецию и продукцию IFN- $\gamma$ , активируя параллельно Th1-клетки.

Исследование взаимосвязи концентраций цитокинов (IFNs- $\gamma$  и IL-1 $\beta$ ) при оппортунистических состояниях лимфотропных вирусных инфекций показало статистически значимую положительную корреляцию между этими двумя молекулами в сывороточной крови. В группе контроля наблюдался высокий коэффициент корреляции ( $r=0,95$ ), тогда как при ОСЛТ первый тип инфекций имел  $r=0,59$  и второй –  $0,37$ . При этом для других пар цитокинов значимых связей не было обнаружено. рис 2.

Эти данные указывают на то, что уровень корреляции между уровнями IFN- $\gamma$  и IL-1 $\beta$  напрямую зависит от степени тяжести ОСЛТ: чем серьезнее форма инфекции, тем слабее взаимосвязь. Это может свидетельствовать о нарушении регулирования иммунного ответа на уровне Th1-клеток под влиянием IL-1 $\beta$ .



**Рис. 2. Значения коэффициента корреляции (r) между содержанием в сыворотке крови IFN- $\gamma$  и IL-1 $\beta$  при различных формах ОСЛТ**

Возможно, активация макрофагов при ОСЛТ приводит к увеличению синтеза ингибиторов, подавляющих производство интерферона- $\gamma$ .

Кроме того, у детей с оппортунистическими состояниями отмечается снижение общего числа Т-лимфоцитов и уменьшение концентрации CD3+-клеток – ключевых показателей иммунного статуса. Это может привести к недостаточности Т-клеточного ответа в критических ситуациях, когда требуется усиленное участие иммунитета.

Изменения численности различных типов лимфоцитов (Т- и натуральных киллеров) отражают нарушения в регуляции иммунного процесса. Так, дисбаланс между Th1- и Th2-хелперами может быть причиной иммунопатологических состояний: избыток или недостаток цитокинов этих клеток ведет к сбоям, как в клеточном, так и гуморальном ответах.

### **Заключение**

Наше исследование выявило уникальный механизм развития аллергических реакций: активация Th2-подтипа Т-хелперов приводит к выработке цитокинов, которые преимущественно подавляют клеточный иммунный ответ, тем самым усиливая роль Т-киллеров.

При снижении уровня Т-супрессоров и цитотоксических Т-лимфоцитов происходит ряд значимых иммунологических адаптаций. В частности, наблюдается:

- увеличение числа В-лимфоцитов
- повышение концентрации иммуноглобулинов IgG и IgA

Эти изменения указывают на активированную В-систему иммунитета, что является ключевым фактором в развитии аллергических осложнений. Полученные данные свидетельствуют о глубоких нарушениях в иммунном метаболизме, характеризующихся значительными сдвигами в балансе иммунокомпетентных клеток и молекул. Эти процессы способствуют не только возникновению аллергических заболеваний, но и их прогрессированию, подчеркивая необходимость комплексного подхода к терапии и профилактике.

### Литература

1. Башкина О.А. Клинико-иммунологический мониторинг и цитокиноterapia при рецидивировании респираторных заболеваний у детей: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. – М., 2006. - 50 с.
2. Заплатников А.Л. Острые респираторные инфекции у детей: современные возможности этиотропной терапии // Русский медицинский журнал. - 2004. - Том.10, №3. - С. 103-107.
3. Геппе Н.А., Малахова А.Б. Комплексный подход к лечению и профилактике острых респираторных инфекций у детей: Практическое руководство для врачей / под ред. проф.. - М., 2012. - 47 с.
4. Самиева Г. У. Состояние респираторного тракта у детей с острым стенозирующим ларинготрахеитом // Вісник наукових досліджень. - 2015. - №. 1. - С. 60-62.
5. Самиева Г. У. Современные методы лечения острого стенозирующего ларинготрахеита у детей (обзор литературы) // Молодой ученый. - 2014. - №. 11. - С. 149-151.
6. Самиева Г. У., Рустамова Г. Р. ИНФЕКЦИОННЫЕ АГЕНТЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ТОНЗИЛЛИТЕ У ДЕТЕЙ // Инновационные исследования в современном мире: теория и практика. - 2022. - Т. 1. - №. 24. - С. 386-387.
7. Самиева Г. У., Карабаев Х. Э. Клинические особенности течения рецидивирующих стенозирующих ларинготрахеитов у детей // Академический журнал Западной Сибири. - 2013. - Т. 9. - №. 2. - С. 6-6.
8. Bjornson C.L., Klassen T.P., Williamson J. A randomized trial of a single dose of oral dexamethasone for mild croup // N Engl J Med. - 2004. - Vol. 351(13). - P. 1306-13.
9. De Soto H. Epiglottitis and croup in airway obstructions in children // Anesthesiol. Clin. Noht Am. - 2008. - №16. - P. 853-868.
10. Macek V., Sorli J., Kopriva S., Marin J. Persistent adenoviral infection and chronic airway obstruction in children // Am. J. Respir. Crit. Care Med. -2004. -Vol.150, №1. - P. 7-10.
11. Safoyeva Z. F., Samiyeva G. U. RESPIRATORY TRACT MICROBIOCENOSIS DISORDERS IN CHILDREN WITH ACUTE STENOTIC LARYNGOTRACHEITIS // Академические исследования в современной науке. - 2022. - Т. 1. - №. 15. - С. 43-44.
12. Tantinikorn W., Alper C., Bluestone C. Outcome in pediatric tracheotomy // Am.

J. Otolaryngol. - 2003. - Vol. 24. - P. 131 -137.

13. Zinkevich O. P., Bondarenko V. M. The characteristics of the humoral antibacterial immunity of young children with respiratory organ diseases //, Vlu Delian et al. // Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol. – 1999. – Vol. 2. – P. 65-68.

14. Williams J.V., Harris P.A., Tollefson S.J. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children // N Engl J Med. – 2014. - Vol. 350, №5. – P. 443-50.