

Показники гуморальної ланки імунної системи в периферичній крові дітей, хворих на бронхіальну астму, з урахуванням астма-фенотипів

У.І. Марусик, к.м.н., асистент,
кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Бронхіальна астма (БА) залишається одним із найпоширеніших хронічних респіраторних захворювань дитячого віку [1, 11]. Незважаючи на численні фундаментальні дослідження тонких механізмів патогенезу, розробку нових селективних лікарських препаратів, створення спеціальних програм ВООЗ, у частині випадків не вдається досягти контролю цього захворювання [2, 8].

За сучасними поглядами, БА визначається як комплексне захворювання, яке може проявлятися низкою фенотипів (зокрема, залежно від віку), врахування яких, на нашу думку, підвищить рівень контролю захворювання. У літературних джерелах переважають дані, які пов'язують астму раннього початку з atopічним механізмом розвитку захворювання, а пізній фенотип астми – з неатопічним [5, 6], однак ці відомості є неоднозначними. Таким чином, коли йдеться про БА, необхідно враховувати наявність її фенотипів, яким притаманні різні неоднорідні механізми розвитку захворювання, проте клінічні симптоми при цьому практично однакові [13].

Таким чином, урахування показників імунної системи, які відображають патогенетичні механізми реалізації БА [7], під час дослідження периферичної крові хворих дітей дасть змогу підвищити ефективність лікування.

Мета дослідження – оцінити показники гуморальної ланки імунної системи в дітей шкільного віку для верифікації фенотипів ранньої та пізньої бронхіальної астми, що дасть змогу поліпшити результати лікування.

Матеріал і методи

В умовах пультмонологічного відділення Обласної дитячої клінічної лікарні м. Чернівці комплексно обстежено 50 дітей шкільного віку, хворих на БА. Пацієнтів розподілено на дві клінічні групи залежно від фенотипу астми. До першої (I) клінічної групи увійшли 25 пацієнтів, у яких захворювання вперше проявилось в ранньому віці (фенотип раннього початку БА); 25 школярів, у яких захворювання розвинулося у віці > 6 років, сформували другу (II) клінічну групу (астма пізнього початку).

За основними клінічними характеристиками групи були зрівняними. I клінічну групу сформували 18 хлопчиків (72,0%) та 7 дівчаток (28,0%). До II групи порів-

няння увійшли 20 хлопчиків (80,0%, $p_p > 0,05$) та 5 дівчаток (20,0%, $p_p > 0,05$). Середній вік хворих I групи становив $11,4 \pm 3,3$ року, а II групи – $12,7 \pm 3,3$ року ($p_p > 0,05$). До складу I клінічної групи увійшли 8 (32,0%) міських жителів та 17 пацієнтів (68,0%) із сільської місцевості, II групу становили 11 (44,0%) мешканців міст і міських поселень та 14 хворих (56,0%, $p_p > 0,05$), які проживають у селах.

Згідно з класифікацією БА в дітей, наведеною в GINA-2006 та її наступних версіях [3, 12], частковий контроль БА відзначався в 6 осіб (24,0%) із раннім початком захворювання та в 7 (28,0%) – із пізнім ($p_p > 0,05$). Неконтрольовану астму зареєстровано в 19 осіб (76,0%) I клінічної групи та в 17 (68,0%) хворих II групи ($p_p > 0,05$).

Таким чином, за статтю, віком, місцем проживання та рівнем контролю захворювання клінічні групи вірогідно не відрізнялися.

Усім дітям проводили імунологічне дослідження крові II-III рівнів, зокрема оцінювали вміст інтерлейкінів-4, -5 та -8 (ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-8) у сироватці крові.

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали за допомогою методів варіаційної статистики, використовуючи статистичну програму StatSoft Statistica v5.0., та з позиції клінічної епідеміології, з визначенням чутливості та специфічності тестів і відношення правдоподібності позитивного (ВП+) та негативного (ВП-) результатів, а також з урахуванням абсолютного й відносного ризиків та співвідношення шансів із зазначенням 95% довірчого інтервалу (95% ДІ).

Результати дослідження

Порівняльний аналіз показників гуморальної ланки імунітету дітей із фенотипами раннього та пізнього початку БА показав, що в дітей I клінічної групи відзначено чітку тенденцію до підвищеної концентрації цитокінів ІЛ-4 та ІЛ-5 у сироватці крові (**рис. 1**).

Підвищений вміст ІЛ-4 у сироватці крові (більше 3,6 пг/мл) визначався у 80,0% дітей із раннім астма-фенотипом та лише в 66,0% осіб II групи ($p_p > 0,05$). Показники діагностичної цінності підвищеного вмісту ІЛ-4 у сироватці крові для виявлення раннього фенотипу БА у школярів відносно пізнього були такими: чутливість – 80,0% (95% ДІ 70,82-87,33), специфічність –

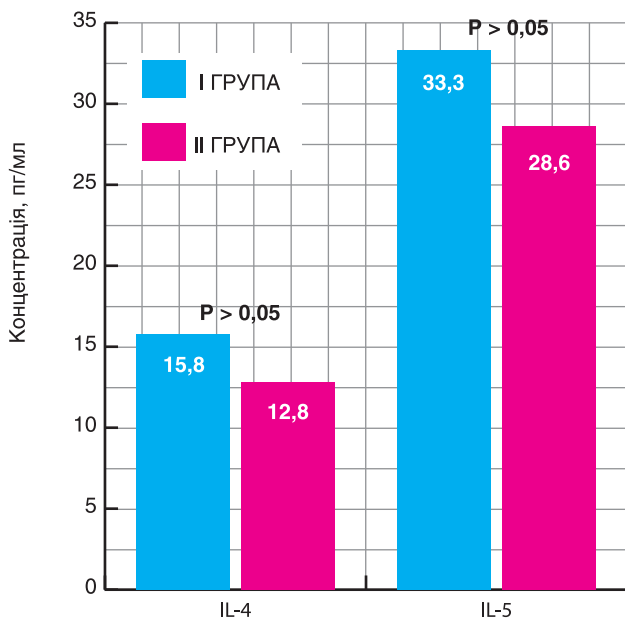


Рисунок 1. Показники концентрації ІЛ-4 та ІЛ-5 у сироватці крові дітей із різними фенотипами астми

34,0% (95% ДІ 24,82-44,15), ВП+ – 1,21 та ВП– – 0,58. Підвищений понад 3,6 мг/мл вміст ІЛ-4 у сироватці асоціювався з ризиком наявності фенотипу раннього початку БА таким чином: абсолютний ризик – 0,17, відносний ризик – 1,47 (95% ДІ 1,2-1,7) при співвідношенні шансів – 2,1 (95% ДІ 1,1-3,9).

Отримані нами результати збігаються із літературними даними, які вказують на провідну роль прозапальних цитокінів ІЛ-4 та ІЛ-5 у реалізації еозинофільного запалення в респіраторному тракті шляхом регуляції синтезу імуноглобуліну Е [4]. Отже, ці результати дають підстави рекомендувати індивідуальний підхід у лікуванні астми раннього початку, спрямований на контроль еозинофільно-опосередкованого запального процесу в бронхах.

Оскільки ІЛ-8 ініціює респіраторний «вибух» [9] та викликає масивну інфільтрацію тканин нейтрофілами, можна припустити, що його вміст у сироватці крові асоціюється з активністю запальної відповіді організму.

Установлено, що в дітей із астмою раннього початку (I групи) відзначається чітка тенденція до зменшеного вмісту цього цитокіну, на відміну від хворих II групи. Так, середній вміст ІЛ-8 у сироватці крові осіб I групи становив $6,5 \pm 2,6$ пг/мл, а в осіб II групи – $8,9 \pm 5,3$ пг/мл ($p > 0,05$), що більше ніж у чотири рази перевищувало референтні значення, наведені виробником тесту (2,0 пг/мл).

Слід відзначити, що показники сироваткового вмісту ІЛ-8, які перевищували 7,62 пг/мл, реєстрували практично в кожній другій дитині, хворої на БА пізнього початку, на відміну від представників I клінічної групи. Так, зазначений вище вміст ІЛ-8 у сироватці крові реєструвався в 44,0% дітей із пізнім астма-фенотипом та лише в 18 пацієнтів I клінічної групи ($p > 0,05$).

Підвищений понад 7,62 пг/мл сироватковий вміст ІЛ-8 асоціювався з ризиком наявності фенотипу пізнього початку БА таким чином: абсолютний ризик – 0,27,

відносний ризик – 1,62 (95% ДІ 1,0-2,5), при співвідношенні шансів 3,1 (95% ДІ 1,6-6,0). При цьому виявлення підвищеної концентрації ІЛ-8 в сироватці крові пацієнтів II клінічної групи супроводжувалося такими показниками: чутливість – 44,0% (95% ДІ 34,08-54,28), специфічність – 80,0% (95% ДІ 70,25-87,69), ВП+ – 2,2 та ВП– – 0,7, що свідчить про їхню діагностичну цінність для виявлення пізнього астма-фенотипу.

Таким чином, чітка тенденція до підвищення рівня ІЛ-8 у сироватці крові дітей із фенотипом пізнього початку бронхіальної астми вказує, ймовірно, на активну роль нейтрофілів у реалізації запального процесу в дихальних шляхах, що дає змогу індивідуалізувати лікувальну тактику в цих пацієнтів завдяки препаратам, які контролюють нейтрофільну запальну відповідь, наприклад метилксантинам [10].

Висновки

1. Ураховуючи низьке відношення правдоподібності показників сироваткового вмісту ІЛ-4, -5 та -8 у дітей, їх недоцільно використовувати для верифікації раннього та пізнього фенотипів бронхіальної астми.

2. Підвищений сироватковий вміст цитокінів ІЛ-4 та ІЛ-5 дає змогу рекомендувати індивідуальний підхід у лікуванні астми раннього початку, спрямований на контроль еозинофільно-опосередкованого запального процесу в бронхах.

3. Підвищення рівня ІЛ-8 у сироватці крові дітей із фенотипом пізнього початку бронхіальної астми дає змогу індивідуалізувати лікувальну тактику в цих пацієнтів завдяки препаратам, які контролюють нейтрофільну запальну відповідь.

Література

1. Aganche I., Akdis C., Jutel M. et al. Untangling asthma phenotypes and endotypes // *Allergy*. – 2012. – V. 67, Is. 7. – P. 835–846.
2. Fanta C.H. Asthma // *N Engl J Med*. – 2009. – № 360. – P. 1002–1114.
3. Global initiative for asthma // *Pocket guide for asthma management and prevention*. – 2009. – 30 p.
4. Golden M.P. Leukotrienes // *N Engl J Med*. – 2009. – № 357. – P. 1841–1854.
5. Henderson J. The search for new asthma phenotypes // *Arch Dis Child*. – 2009. – № 94. – P. 333–336.
6. Hesselmar B., Enelund A.-C., Eriksson B. et al. The heterogeneity of asthma phenotypes in children and young adults // *J Allergy*. – 2012. – Article ID 163089. – P. 6.
7. Holguin F.B., Bleeker E.R.B., Busse W.B. et al. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset // *J Allergy Clin Immunol*. – 2011. – V. 127, Is. 6. – P. 1486–1493.
8. Kit B.K., Simon A.E., Ogdan C.I. et al. Trends in preventive asthma medication use among children and adolescents, 1988–2008 // *Pediatrics*. – 2012. – № 129. – P. 62–70.
9. Ordonez C.L., Shaughnessy T.E., Matthay M.A. et al. Increased neutrophil numbers and Il-8 levels in airway secretions in acute severe asthma // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2000. – № 161 – P. 1185–1190.
10. Безруков Л.О., Колоскова О.К., Ортеменко Є.П. Оцінка ефективності базисної терапії бронхіальної астми у школярів за різних типів запалення дихальних шляхів // *Буковинський медичний вісник*. – 2008. – Т. 12, № 4. – С. 60–63.
11. Лапшин В.Ф., Уманец Т.Р. Астма-фенотипи в детском возрасте // *Здоров'я України*. – 2009. – № 4/1. – С. 12–14.
12. Протокол діагностики та лікування бронхіальної астми в дітей: Наказ МОЗ України № 767 від 27.12.2005 р.
13. Уманец Т.Р. Клініко-анамнестичні особливості фенотипів бронхіальної астми у дітей // *Перинатологія і педіатрія*. – 2011. – № 2 (46). – С. 69–71.