

ТЕЗИ КОНФЕРЕНЦІЇ «АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ КЛІНІЧНОЇ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ, ІМУНОЛОГІЇ ТА АЛЕРГОЛОГІЇ» (м. ЧЕРНІВЦІ, 24–25 ЖОВТНЯ 2013 РОКУ)

(Продовження. Початок на с. 87)

Актуальні питання клінічної імунології та алергології

УДК 616.248-07-08-053.2: 575.113.3

Батожаргалова Б.Ц.¹, Петрова Н.В.¹, Тимковская Е.Е.¹,
Мизерницкий Ю.А.², Зинченко Р.А.²

¹ Медико-генетический научный центр РАМН,
г. Москва, Россия

² Московский научно-исследовательский институт
педиатрии и детской хирургии МЗ РФ, Россия

ЭТНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Материал и методы исследования. Обследованы 168 подростков бурятской национальности, проживающих на территории Агинского Бурятского округа Забайкальского края. У 68 подростков был установлен диагноз бронхиальной астмы (БА): у 31 юноши (45,6 %) и 37 девушек (54,4 %). Средний возраст обследованных составил (14,2 ± 0,2) года. Диагноз верифицировали в соответствии с критериями Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики» (2012). Контрольную группу составили 100 здоровых подростков (средний возраст (15,1 ± 0,1) года), из них 54 юноши и 46 девушек.

Проведен анализ ассоциации БА с полиморфными вариантами генов *FCER2*, *ADRB2*, *NOS2*, *NOS3*, *GSTM1*, *TNFA*, *GSDMB* (rs7216389, rs2305480) у подростков в бурятской популяции.

Результаты исследования и их обсуждение. Нами не было выявлено достоверных отличий при исследовании аллелей и генотипов генов кандидатов — (T2206C) гена *FCER2*, (Arg16Gly) и (Gln27Glu) гена *ADRB2*, (-308 A-G) гена *TNFA*, гена *GSTM1* и rs2305480 *GSDMB*.

В то же время отмечено увеличение частоты аллеля 4 VNTR/*NOS3* у больных с БА (0,103) по сравнению с контролем (0,045); ОШ = 2,44; (95% ДИ 1,02–5,80), $p = 0,04$.

Отношение шансов для носителей генотипов 4/4 и 4/5 гена *NOS3* равно 2,72 (95% ДИ 1,06–6,97; $p = 0,03$), т.е. носительство аллеля 4 является маркером повышенного риска развития БА у подростков бурятской национальности.

При исследовании частот аллелей и генотипов SS, SL, LL VNTR/*NOS3* различий не установлено. Выявлена

достоверно более низкая частота аллеля 11 в группе больных с БА по сравнению с контрольной группой (0,074 против 0,160; $p = 0,019$; ОШ = 0,42; 95% ДИ 0,19–0,87, что является фактором пониженного риска бронхиальной астмы (ОШ = 0,41; 95% ДИ 0,19–0,82).

Вывод. Носительство гомозиготного генотипа T/T полиморфизма rs7216389 *GSDMB*, очевидно, является маркером повышенного риска развития бронхиальной астмы у подростков бурятской национальности.

УДК 616.248-053.2-073

Безруков Л.О., Иванова Л.А.

Кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб
Буковинський державний медичний університет,
м. Чернівці

ЧИ ВІДОБРАЖУЮТЬ ІМУНОЛОГІЧНІ МАРКЕРИ КРОВІ ХАРАКТЕР ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ ПРИ БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ В ДІТЕЙ?

Розвиток запального процесу в бронхах хворих на бронхіальну астму (БА) та його наслідки, відповідь на протизапальне лікування багато в чому визначаються як профілем клітин, що беруть участь в його реалізації, так і організацією міжклітинних взаємодій. Так, відмічено, що контроль над нейтрофільною БА з використанням інгаляційних кортикостероїдів видається менш ефективним, ніж при еозинофільній формі захворювання. Тому визначення характеру запалення дихальних шляхів у дітей, хворих на БА, є важливим клінічним завданням, вирішення якого дозволить обирати індивідуальну протирецидивну терапію. Водночас визначення типу запалення шляхом цитологічного дослідження індукованого мокротиння потребує доволі багато часу, може ускладнюватися розвитком бронхоспазму та його використання можливе переважно в дітей старшого віку. Унаслідок цього постає питання: чи можливе встановлення типу запалення бронхіального дерева при БА за даними функціональної активності еозинофільних і нейтрофільних показників крові хворих? Водночас результати порівняльного аналізу показників, що відображають еозинофільну та нейтрофілну ланки запалення в

УДК 616.248-053.2 – 07

Белашова О.В., Марусик У.І.

Кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб
Буковинський державний медичний університет,
м. Чернівці

ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ВЕРИФІКАЦІЇ АТОПІЧНОГО ФЕНОТИПУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ДІТЕЙ

За даними літературних джерел, при розвитку бронхіальної астми (БА) відмічаються певні зміни в імунному статусі хворих: підвищення кількості Т-лімфоцитів, функція яких асоціюється з хелперною (CD4+), зниження Т-клітинної субпопуляції, функція якої асоціюється із супресорною (CD8+). Посилена відповідь Т-хелперів відображається в підвищеній продукції інтерлейкіну-4, під дією якого виникає гіперсекреція загального імуноглобуліну Е — об'єктивного маркера atopії, що лежить в основі реалізації БА в дитячому віці.

З огляду на це метою дослідження стало встановлення клінічно-діагностичного значення змін імунологічних показників у визначенні atopічного фенотипу бронхіальної астми в дітей.

Матеріал і методи дослідження. Для вирішення поставленої мети було сформовано дві клінічні групи. Перша (I) основна група — 38 дітей з atopічною БА (наявність позитивного алергологічного власного та/чи родинного анамнезу), до другої (II) клінічної групи ввійшли 26 пацієнтів із діагнозом БА без ознак atopії. За основними характеристиками групи були порівнянні. Робота виконана згідно з рандомізованим порівняльним дослідженням у паралельних групах із дотриманням основних вимог до методу «дослід-контроль». Отримані результати аналізували методом біостатистики та клінічної епідеміології. У роботі був використаний метод детермінації субпопуляції Т-лімфоцитів за допомогою моноклональних антитіл.

Результати дослідження та їх обговорення. Хоча вірогідної різниці за середнім вмістом CD4+- та CD8+-лімфоцитів між хворими груп порівняння виявити не вдалось ($(22,1 \pm 2,3)$ Г/л та $(0,11 \pm 0,06)$ Г/л порівняно з $(19,6 \pm 1,6)$ Г/л та $(0,13 \pm 0,08)$ Г/л, $p > 0,05$), у дітей, хворих на atopічну форму БА, відмічена тенденція до збільшення абсолютного вмісту CD4+-лімфоцитів та зменшення CD8+-клітин. Враховуючи вищенаведені дані, визначено показник імуnoreгуляторного індексу — співвідношення CD4+/CD8+ у дітей груп спостереження. Так, у пацієнтів I клінічної групи він становив $(2,10 \pm 0,13)$ ум.од., у представників групи порівняння — $(1,80 \pm 0,07)$ ум.од. ($p < 0,05$). Виходячи з цього, встановлено, що при перевищенні співвідношення CD4+/CD8+ більше ніж 2,0 атрибутивний ризик наявності atopічного варіанту бронхіальної астми в дітей становив 32 %, відносний ризик — 3,8 (ДІ 95 %, 2,1–6,9), відношення шансів — 1,7 (ДІ 95 %, 1,2–2,4).

Висновок. Показники імуnoreгуляторного індексу, що перевищують 2,0 ум.од., можуть використовув-

ватися як верифікуючий тест для вирізнення atopічного фенотипу бронхіальної астми в дітей у комплексі з іншими клініко-анамнестичними даними та імунологічними маркерами atopії.

УДК 616.248-036-053.2:612.017

Богуцька Н.К.

Кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб
Буковинський державний медичний університет,
м. Чернівці

КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ФЕНОТИПОВОЇ НЕОДНОРІДНОСТІ АТОПІЧНОЇ ТА НЕАТОПІЧНОЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ

Частота atopічної бронхіальної астми (БА) в дітей коливається від 40 до 80 % у загальній структурі захворювання і залежить від умов проведення дослідження. Незважаючи на те, що встановлена чітка асоціація між БА та atopією, точні взаємозв'язки між ними до кінця не зрозумілі. Наявність atopії в дитини не обов'язково передбачає розвиток БА, і, навпаки, не будь-яка БА є atopічною. Визначення рівня загального сироваткового IgE, згідно із GINA останнього перегляду (2012), взагалі не рекомендується як значущий тест для діагностування БА в дітей, а решту досліджень для виявлення алергійної сенсibiliзації слід розглядати як значущі в діагностиці БА лише крізь призму клінічних проявів. Роботи, присвячені визначенню субфенотипів БА в дітей, нечисленні.

Мета дослідження. Для поліпшення діагностики бронхіальної астми за наявності чи відсутності atopії оцінити діагностичну цінність клініко-імунологічних показників у дітей з atopічним та неatopічним фенотипами захворювання.

Матеріал і методи дослідження. Для досягнення поставленої мети обстежена когорта з 64 пацієнтів шкільного віку з персистувальною середньотяжкою й тяжкою БА. За методом «випадок-контроль», із дотриманням основних вимог до нього сформовано дві клінічні групи порівняння. Перша (I) група — 38 дітей з atopічним фенотипом БА: обтяжений на atopічну патологію генеалогічний анамнез, тобто atopічний генотип, що реалізувався хоча б однією позитивною (розмір папули більше ніж 9 мм) внутрішньошкірною пробою з небактеріальними алергенами виробництва ТОВ «Імунолог», м. Вінниця, та відповідними клінічними проявами гіперчутливості. До II клінічної групи увійшли 26 пацієнтів із діагнозом БА без ознак atopії. За основними клінічними характеристиками групи порівняння були порівнянними. Популяційний аналіз отриманих даних проводився з позиції клінічної епідеміології та біостатистики. Проведено ієрархічний кластерний аналіз (КА) за методом К-середніх (K-means) когорти пацієнтів з atopічною та неatopічною БА.

Таблиця 1

Характеристики	Клінічні групи		Pt
	I, n = 38	II, n = 26	
Максимальний розмір (мм) шкірної папули:			
— на побутовий алерген	17,9 ± 6,2	9,1 ± 4,5	< 0,0000
— на епідермальний алерген	14,3 ± 5,8	8,7 ± 6,2	< 0,001
— на пилоквий алерген	11,6 ± 6,3	6,4 ± 5,4	< 0,007
— на харчовий алерген	10,0 ± 3,5	3,6 ± 4,0	< 0,03
Загальний IgE крові, МО/мл	701,4 ± 560,0	491,7 ± 362,2	= 0,09
Обтяжений на алергічну патологію спадковий анамнез (P ± m), %	80,6 ± 6,6	69,2 ± 9,4	= 0,28

Таблиця 2. Алергологічна характеристика кластерних груп пацієнтів, сформованих із суцільної когорти (M ± SD)

Характеристики	Кластер 1	Кластер 2	p
Супутні алергічні захворювання, ум.од. (1 — немає, 2 — є)	1,78 ± 0,43	1,40 ± 0,49	0,006
Обтяженість особистого алергологічного анамнезу, ум.од. (1 — не обтяжений, 2 — харчова, 3 — побутова, 4 — харчова + побутова, 5 — медикаментозна алергія)	3,41 ± 1,37	2,56 ± 1,28	0,025
Дебют БА, ум.од. (1 — до 3 років, 2 — від 3 до 6 років, 3 — після 6 років)	1,61 ± 0,92	2,28 ± 0,83	0,006
Максимальний розмір шкірної папули до одного з пилоквих алергенів, мм	13,29 ± 7,76	7,73 ± 4,87	0,005
Розмір шкірної папули до алергену амброзії, мм	11,86 ± 5,93	6,86 ± 3,73	0,028
ЦХК НСТ еоз.ст. (кров), ум.од.	1,06 ± 0,34	0,64 ± 0,49	0,025
НСТ ст./НСТ сп. еозинофілів мокроти, ум.од.	0,83 ± 0,10	1,03 ± 0,14	0,033

Результати дослідження та їх обговорення. Загальна характеристика груп порівняння за клініко-імунологічними ознаками atopічної реактивності наведена в табл. 1.

Отже, найбільш істотною була міжгрупова відмінність щодо шкірної гіперчутливості до побутових алергенів (домашній пил, пух/перо подушки тощо) та епідермальних алергенів домашніх тварин, менш істотною — щодо сенсibilізації до пилоквих та, особливо, харчових алергенів, що відображає зменшення значущості останньої групи алергенів із віком. За частотою обтяженості спадкового анамнезу на алергічну патологію та середнім рівнем загального IgE сироватки крові групи статистично не відрізнялися. Статистично значущими маркерами atopічної БА виявились лише алергічна обтяженість за родоводом матері та вища функціональна активність еозинофільних гранулоцитів крові (цитохімічний коефіцієнт тесту з нітросинім тетразолієм (ЦХК НСТ-тест) еозинофілів у спонтанному варіанті $\geq 0,25$ ум.од.), що підвищували ймовірність atopічного фенотипу захворювання у 3,6 та 4,3 раза відповідно. Крім того, близькою до вірогідного підвищення ймовірності діагностування atopічного варіанту БА в дітей виявилася наявність обтяженого спадкового алергологічного анамнезу хоча б в 1 з 5 споріднених родичів.

Беручи до уваги, що в групах пацієнтів з atopічною та неатопічною БА статистично значущих відмінностей, крім групоформувальних клініко-алергологічних характеристик, не виявлено, а також те, що значна частка пацієнтів групи з неатопічною БА мала обтяжений сі-

мейний алергологічний анамнез, крім того, недостатню специфічність внутрішньошкірних алерготестів, вважали за доцільне здійснити КА суцільної когорти обстежених пацієнтів щодо встановлення ймовірних нових клінічних субфенотипів захворювання. У когорті обстежених пацієнтів методом ієрархічного КА сформовані два клінічних субфенотипи: 1-й кластер — 18 пацієнтів (78 і 22 % із них із фенотипами atopічної і неатопічної БА відповідно), 2-й кластер — 46 дітей (52 % з фенотипом atopічної й 48 % — неатопічної БА). Перший субфенотип БА порівняно з другим характеризувався вірогідно більшою вираженістю atopії (супутньої алергічної обтяженості, алергологічного індексу сімейного анамнезу, сенсibilізації до пилоквих алергенів), частішими загостреннями БА, більшою лабільністю бронхів за рахунок індексу бронхоспазму, більш раннім дебютом, а також набагато більш інтенсивним симптоматичним і базисним лікуванням (табл. 2).

Досі не вирішеним є питання вірогідності критеріїв визначення atopії. Зокрема, А. Custovic та співавт. (2013) установили, що не лише БА може характеризуватися множинними фенотипами, але й atopія охоплює безліч різних ендотипів, які відрізняються за їх зв'язком із БА. А. Simpson та співавт. (2010) вказують на наявність чотирьох класів atopії в дітей: рання полісенсibilізація, пізня полісенсibilізація, переважна сенсibilізація до алергенів домашнього пилу та відсутня сенсibilізація до алергенів пилу, причому ризик БА вірогідно зростав лише в 1-й групі. Рекомендується вивчати обидві характеристики atopії в поєднанні (як

рівень IgE, так і розмір шкірної папули), оскільки ніколи не можна бути впевненим, чи до всіх ймовірних алергенів проведено відповідні алергоімунологічні дослідження. Пропонується відмовитися від того, щоб ізольовані позитивні алергопроби (визначені за IgE або шкірними тестами) розглядати як діагностичний маркер атопії, тому що рівень специфічних антитіл IgE або розмір папули шкірної проби до інгаляційних алергенів характеризується більшою діагностичною цінністю щодо виникнення та прогресування в дитинстві проявів БА, ніж проста якісна характеристика — позитивний або негативний алерготест, що повністю збігається з нашими даними КА загальної когорти пацієнтів субфенотипів атопічної і неатопічної БА.

Висновки. При аналізі клініко-параклінічних характеристик бронхіальної астми в дітей шкільного віку виявлено, що статистично значуще підвищували ймовірність атопічної бронхіальної астми на противагу неатопічній лише алергічна обтяженість за родоводом матері та вища за 0,25 ум.од. функціональна активність еозинофільних гранулоцитів крові в спонтанному варіанті за цитохімічним коефіцієнтом.

Згідно з кластерним аналізом загальної когорти пацієнтів перший субфенотип бронхіальної астми порівняно з другим характеризувався вірогідно більшою вираженістю супутньої алергічної обтяженості, алергологічного індексу сімейного анамнезу, сенсibilізації до пилоквих алергенів, однак сформовані кластери не різнилися за показниками шкірної сенсibilізації до побутових і епідермальних алергенів та загальним IgE крові.

УДК 612.1

Бровчук М.П.¹, Букач О.П.², Булеза Б.Я.³, Кузьмик Б.В.⁴, Чонка Я.В.⁵, Бровчук П.В.⁵, Кузьмик М.А.⁶, Кузьмик В.М.⁷, Білинець Ф.В.⁸

¹Рахівська станція екстреної медичної допомоги

²Кафедра сімейної медицини

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

³Обласна клінічна лікарня ім. А. Новака, м. Ужгород

⁴Ужгородський національний університет, медичний факультет

⁵Українська алергологічна лікарня МОЗ України

⁶Кафедра психології

Ужгородський національний університет

⁷Кафедра громадського здоров'я

Ужгородський національний університет

⁸Закарпатський територіальний центр екстреної медичної допомоги, м. Ужгород

РОЛЬ НЕЙРОІМУНОЕНДОКРИННОГО МЕХАНІЗМУ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ЗАХВОРЮВАННЯ ОРГАНІВ ДИХАННЯ

У літературі вплив нейроімуноендокринного механізму при лікуванні хворих на захворювання органів дихання (ЗОД) недостатньо висвітлений, тому метою дослідження було виявлення дії нейроімуноендокринного механізму.

Матеріал і методи дослідження. Під наглядом були 83 хворі віком від 25 до 55 років, жінок — 42 (50,6 %), чоловіків — 41 (49,4 %). Контрольна група — 39 хворих, аналогічних за віком і статтю.

У комплексне лікування хворих на ЗОД включались медикаментозні й немедикаментозні методи лікування, зокрема спелеотерапія, голкотерапія, точковий масаж, мікроголотерапія, лазеротерапія на акупунктурні точки, скануюча лазеротерапія, діафрагмальне дихання, автотренінг і психотерапія.

Результати дослідження та їх обговорення. Досвід лікування хворих у ДЗ «Українська алергологічна лікарня МОЗ України» показав, що клінічне покращення стану здоров'я відзначалося у 80 % хворих, що проявлялося зникненням чи значним зменшенням інтенсивності кашлю, припиненням виділення або зменшенням кількості харкотиння, зменшенням частоти нападів ядухи або їх відсутністю, зменшенням частоти затрудненого видиху, нормалізацією аускультативної картини легень. Також покращився нічний сон, психоемоційний статус, зросла рухова активність. Під час лікування хворих вдалось зменшити дозу медикаментів або зовсім відмовитись від лікарських засобів.

При лабораторних обстеженнях виявлено зменшення кількості лейкоцитів, нормалізацію еозинофілів у периферичній крові на 50 % через годину після процедур, а найбільший еозинопенічний ефект відмічався через 3 години, що свідчить про активацію гіпоталамно-гіпофізарно-надниркового механізму.

На протизапальний ефект вказує динаміка біохімічних показників, сіалових кислот, уміст загально-го білка й білкових фракцій, а зміна співвідношення альбуміну до фракцій глобулінів-альфа з 2,69 до 4,23 (у здорових людей співвідношення 5 : 11) вказує на зменшення ступеня активності запального процесу. Також відмічалося зменшення вмісту лужної фосфатази. Нормалізація добового виділення 17-кетостероїдів (17-KES) і тенденція до їх підвищення вказує на позитивний вплив ендокринної функції кори надниркових залоз. На жаль, у хворих без покращення стану здоров'я й зменшення кашлю або нападів ядухи та частоти затрудненого видиху виділення 17-KES із сечею були нижчими порівняно із хворими, у яких була стійка ремісія.

Динаміка імунологічних показників свідчить про нормалізацію рівня основних класів імуноглобулінів (IgA, IgG, IgM, IgE), при цьому рівень попередньо знижених показників гуморального імунітету підвищувався.

У переважній більшості хворих (78 %) при курсовому лікуванні покращувалися показники зовнішнього дихання: значно збільшився об'єм форсованого видиху за одну секунду у чоловіків та жінок. Поліпшення показників бронхіальної прохідності виражалося у зникненні бронхіального опору й зменшенні гіперреактивності бронхів, особливо у хворих на бронхіальну астму персистуючого характеру й у фазі згасаючого загострення.