

УДК: 616.248-053.2-07

Л. О. Безруков, О. К. Колоскова, М. Н. Гарас
Буковинський державний медичний університет

Цитокіновий статус школярів, хворих на середньотяжку і тяжку персистуючу бронхіальну астму

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, тяжкість, інтерлейкіни, імуноглобуліни.

Основною метою базисного контрольованого лікування бронхіальної астми (БА) є досягнення контролю [3], а «наріжним каменем» даного лікування – інгаляційні глюкокортикостероїди [11]. Водночас, у разі недостатньої ефективності базисна терапія вимагає посилення іншими патогенетично обґрунтованими лікарськими засобами. Оскільки центральна роль у розвитку алергічного запалення дихальних шляхів належить інтерлейкіну-4 та -5 (ІЛ-4, ІЛ-5) [2], як доповнення до глюкокортикостероїдної терапії пропонується використання людських моноклональних антитіл – анти-ІЛ-5 [5] та антагоністів рецепторів ІЛ-4 [12], які наразі перебувають на різних етапах клінічно-експериментальних досліджень [6, 10]. Враховуючи труднощі з досягненням контролю у пацієнтів із персистуючою БА, актуальним видавалося встановити рівень вказаних цитокінів саме у даній когорти хворих дітей. На підставі ролі ІЛ-8 у медіації неееозинофільного характеру запалення бронхів у вигляді гальмування апоптозу нейтрофілів [7, 9] оцінку вмісту даного цитокіну в крові пацієнтів також вважали перспективною.

Метою дослідження було встановити вміст ІЛ-4, ІЛ-5 та ІЛ-8 у дітей шкільного віку з тяжкою та середньотяжкою персистуючою БА та визначити діагностичну цінність вказаних цитокінів для вирішення важкого персистування відносно середньотяжкого варіанту захворювання.

Матеріали та методи дослідження

Із дотриманням принципів біоетики на базі пульмонологічного відділення Обласної дитячої клінічної лікарні м. Чернівці обстежено 122 дітей шкільного віку, хворих на БА. Згідно з класифікацією БА [3, 4] сформовано дві клінічні групи: до першої (І) групи увійшли 57 дітей

із тяжкою персистуючою БА, до другої (ІІ) групи порівняння – 65 пацієнтів із середньотяжким варіантом захворювання.

За основними клінічними ознаками групи вірогідно не відрізнялися. Так, частка хлопчиків у І клінічній групі сягала 59,6 %, у групі порівняння – 63,0 % ($p_{\phi} > 0,05$), жителі сільської місцевості серед дітей з тяжкою БА становили 61,4 %, у ІІ клінічній групі – 50,8 % ($p_{\phi} > 0,05$), середній вік школярів І клінічної групи становив $(12,6 \pm 0,43)$ року, представників групи порівняння – $(12,4 \pm 0,45)$ року ($p > 0,05$).

Оцінку вмісту в крові ІЛ-4 (пг/мл) здійснювали з використанням набору реагентів для імуноферментного визначення в сироватці крові виробництва ЗАТ «Вектор-Бест», Російська Федерація; ІЛ-5 та ІЛ-8 – за допомогою наборів імуноферментного аналізу (ІФА) компанії «Орджениум лабораторіз» для ферментозв'язаного імуносорбентного аналізу; загального імуноглобуліну Е (Ig E, МОд/мл) – з використанням імуноферментної тест-системи виробництва ТОВ НВЛ «Гранум», м. Харків. Усі дослідження в рамках ІФА проводили в лабораторії кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету.

Для оцінки діагностичної цінності тестів визначали їх чутливість, специфічність, передбачувану цінність позитивного та негативного результату з визначенням їх довірчих інтервалів (95 % ДІ), а також вивчали позитивне та негативне відношення правдоподібності отриманих результатів. Оцінку ризику реалізації події проводилася з урахуванням вірогідності величин відносного (ВР), атрибутивного (АР) ризику та співвідношення шансів (СШ), а також визначення їх довірчих інтервалів [1, 8].

Результати та їх обговорення

У таблиці 1 наведено вміст у сироватці крові дітей клінічних груп ІЛ-4 та ІЛ-5, які є медіаторами процесів atopічної реактивності в організмі.

Таблиця 1			
Вміст ІЛ-4 та ІЛ-5 у крові дітей груп порівняння (М ± m)			
Клінічна група		Вміст ІЛ у крові, пг/мл	
		ІЛ-4	ІЛ-5
I	Діти з тяжкою БА (n = 57)	4,4 ± 0,3	4,5 ± 0,3
II	Діти з середньотяжкою БА (n = 65)	4,9 ± 0,3	6,9 ± 1,5
p		> 0,05	> 0,05

Отже, у дітей із середньотяжкою БА спостерігалася тенденція до вищого вмісту в сироватці обох ІЛ. Наведені показники вмісту ІЛ узгоджувалися з тенденцією до вищого вмісту загального Іг Е в крові дітей із середньотяжкою БА, ніж у пацієнтів із тяжким варіантом захворювання. Так, вміст загального Іг Е у дітей І клінічної групи сягав (494,2 ± 52,2) МОд/л, у школярів групи порівняння – (654,0 ± 58,5) МОд/л (p > 0,05). Вказані тенденції до вищого вмісту ІЛ-4, ІЛ-5 та Іг Е у крові представників II групи порівняння, ймовірно, пояснювалися посиленням споживання вказаних цитокінів у процесах алергічної відповіді у разі тяжкого варіанту захворювання. На користь даного припущення свідчать вірогідно більш значимі прояви шкірної гіперчутливості у дітей І клінічної групи за результатами внутрішньошкірного тестування з небактеріальними алергенами.

Водночас спостерігалася тенденція до дисоціації показників ІЛ-4, ІЛ-5 та ІЛ-8 відповідно до тяжкості захворювання. Зокрема, середній вміст прозапального ІЛ-8 у крові дітей із тяжкою БА сягав (7,1 ± 0,4) пг/мл, натомість у школярів із середньотяжким варіантом захворювання – (6,8 ± 0,4) пг/мл (p > 0,05), що,

ймовірно, пояснювалося залученням неатопічних механізмів до реалізації запальної відповіді у частини школярів із тяжким варіантом захворювання.

Враховуючи недостатню діагностичну цінність у виявленні тяжкого перебігу астми результатів алерготестів із небактеріальними алергенами, для її підвищення доцільним вважалося визначити інформативність вмісту цитокінів, за допомогою яких реалізується atopічна відповідь організму (табл. 2).

Поряд із достатньою чутливістю вмісту у крові Іг Е та ІЛ-4 у вирішенні тяжкої БА стосовно середньотяжкого варіанту, використання зазначених показників супроводжувалося виникненням хибнопозитивних результатів у кожного другого пацієнта. Водночас, на фоні достатньої специфічності у верифікації тяжкої БА вмісту у крові ІЛ-5 порівняно із середньотяжким варіантом вказаний маркер мав низьку чутливість. Жоден із досліджених показників цитокінового статусу не характеризувався інформативними значеннями відношення правдоподібності.

Показники ризику наявності тяжкого варіанту захворювання також не відзначалися вірогідністю. Так, вміст ІЛ-5 менше 6 пг/мл асоціював із відносним ризиком тяжкого варіанту БА 1,4 (95 % ДІ 0,6–3,2) при СШ 3,1 (95 % ДІ 0,9–10,7) та АР 0,24. Дещо інформативнішими виявилися показники ризику тяжкої БА при значеннях ІЛ-4 менше 4,2 пг/мл, зокрема ВР = 2,1 (95 % 1,2–3,6), СШ = 3,9 (95 % ДІ 1,0–14,1) при АР 0,32, натомість вміст Іг Е менше 700 МОд/л вказував на відносний ризик тяжкої БА, що сягав 1,5 (95 % ДІ 1,1–2,0) із СШ 2,1 (0,9–5,0) та АР 0,18.

Висновки

1. У дітей шкільного віку, хворих на тяжку персистуючу БА, спостерігається тенденція до вищих рівнів ІЛ-4, ІЛ-5 з одночасною схильністю до нижчого вмісту ІЛ-8 порівняно з пацієнтами із середньотяжким варіантом захворювання.

2. Жоден із досліджуваних цитокінів у підтвердженні тяжкої персистуючої БА відносно середньотяжкої не мав достатньої діагностичної цінності, що підтверджувалося низькими значеннями відношення правдоподібності.

Таблиця 2						
Діагностична цінність загального Іг Е та окремих цитокінів крові у виявленні тяжкої персистуючої БА						
Показники загального Іг Е та окремих цитокінів	Діагностична цінність, %				Відношення правдоподібності	
	Чутливість	Специфічність	Прогностична цінність		позитивного результату	негативного результату
			позитивного результату	негативного результату		
Загальний Іг Е < 700 МОд/л	75	42	55	64	1,2	0,6
ІЛ-4 < 4,2 пг/мл	75	56	60	72	1,7	0,4
ІЛ-5 < 6 пг/мл	54	72	78	46	1,9	0,6
ІЛ-8 > 7 пг/мл	60	46	36	70	1,1	0,8

Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні діагностичної цінності вказаних цитокінів у підтвердженні тяжкої персистоючої БА в комбінації між собою, а також із результатами шкірних алергологічних проб.

Література

1. *Біостатистика* [Текст] / За ред. В.Ф. Москаленка. — К.: Книга плюс, 2009. — 184 с.
2. *Волосовець, О. П.* Гіперреактивність бронхів у дітей: етіологія, патогенез, клініка, діагностика, лікування [Текст] / О. П. Волосовець, В. Є. Хоменко // *Здоров'я ребенка*. — 2007. — № 5. — С. 132–135.
3. *Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Алергологія»* [Електронний ресурс]: наказ МОЗ України № 767 від 27.12.2005. — Режим доступу: www.moz.gov.ua.
4. *Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія»* [Електронний ресурс]: наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007. — Режим доступу: www.moz.gov.ua.
5. *Daclizumab Improves Asthma Control in Patients with Moderate to Severe Persistent Asthma: A Randomized, Controlled Trial* [Text] / W. W. Busse, E. Israel, H. S. Nelson [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2008. — Vol. 178. — P. 1002–1008.
6. *Haldar, P.* Mepolizumab and Exacerbations of Refractory Eosinophilic Asthma [Text] / P. Haldar, C. E. Brightling, B. Hargadon // *The New England Journal of Medicine*. — 2009. — Vol. 360, № 10. — P. 973–984.
7. *Increased neutrophil numbers and IL-8 levels in airway secretions in acute severe asthma: clinical and biologic significance* [Text] / C. L. Ordonez, T. E. Shaughnessy, M. A. Matthay [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2000. — Vol. 161. — P. 1185–1190.
8. *Medical Epidemiology* [Text] / R. S. Greenberg, S. R. Daniels, W. D. Flanders [et al.]. — Norwalk, CT: Appleton & Lange, 2004. — 196 p.

9. *Neutrophilic airway inflammation and association with bacterial lipopolysaccharide in children with asthma and wheezing* [Text] / P. J. Hauk, M. Krawiec, J. Murphy [et al.] // *Pediatric Pulmonology*. — 2008. — Vol. 43, № 9. — P. 916–923.

10. *O'Byrne, P. M.* The Demise of Anti-IL-5 for Asthma, or Not [Text] / P. M. O'Byrne // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2007. — Vol. 176. — P. 1059–1060.

11. *O'Connell, E. J.* Optimizing inhaled corticosteroid therapy in children with chronic asthma [Text] / E. J. O'Connell // *Pediatric Pulmonology*. — 2005. — Vol. 39, № 1. — P. 74–83.

12. *Randomized, Controlled, Phase 2 Study of AMG 317, an IL-4R Antagonist, in Patients with Asthma* [Text] / J. Corren, W. Busse, E. O. Meltzer [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2010. — Vol. 181. — P. 788–796.

ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС ШКОЛЬНИКОВ, БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛОЙ И СРЕДНЕТЯЖЕЛОЙ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Л. А. Безруков, Е. К. Колоскова, Н. Н. Гарас

Резюме. В статье представлена диагностическая ценность содержания общего иммуноглобулина Е и интерлейкина-4, -5 и -8 в подтверждении тяжелой персистирующей бронхиальной астмы в отношении среднетяжелого варианта заболевания.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, тяжесть, интерлейкины, иммуноглобулины.

CYTOKINE STATUS OF SCHOOLCHILDREN SUFFERING FROM SEVERE AND MODERATE PERSISTENT BRONCHIAL ASTHMA

L. O. Bezrukov, O. K. Koloskova, M. N. Garas

Summary. The article presents the diagnostic value of the contents of total immunoglobulin E and interleukin-4, -5 and -8 to confirm severe persistent bronchial asthma relatively moderate variant of the disease.

Key words: asthma, children, severity, interleukins, immunoglobulins.

МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ АМЕРИКАНСКОГО ТОРАКАЛЬНОГО СООБЩЕСТВА

«American Thoracic Society International Conference»

18–23 мая 2012 г.

Сан-Франциско, США

АНОНС



Пульмонология взрослого и детского возраста является основой Американского торакального общества. В ходе конференции будет проведено множество заседаний для практикующих врачей и исследователей по проблемам хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы, а также редких заболеваний легких.

Развитие науки, в частности пульмонологии, особенно то, как оно может принести пользу пациентам, — привлекает тысячи медицинских работников на международные конференции АТС каждый год. Наука и здравоохранение — одни из самых быстро развивающихся областей знаний в современном мире, поэтому каждая международная конференция АТС является новой.