

6. Prostatic abscess due to *Candida tropicalis* / C. Bastide, A. Carcenac, F. Arrova, D. Rossi // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* – 2005. – Vol. 8, N 3. – P. 296–297.

7. Mikulska M. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis. University of Genoa, Division of Infectious Diseases, Genoa, Italy / M. Mikulska // *Mycoses.* – 2012. – Vol. 55, Suppl. 4. – P. 5.

#### REFERENCES

1. Tretyakov M.S., Kovalchuk V.P., Tretyakova S.A. Experience of Flu-zamed use in medical treatment of can-

didous balanitis and balanopostitis. *Zdorovye muzhchiny* 2012; 1: 23-24.

2. Molochkov V.A., Ilyin I.I. Chronic urethrogenic prostatitis. Moscow, Meditsina, 1998, 303 p.

3. Shiefer H.G., Weidner E.W., Madsen P.O. Prostatic infection by unconventional, fastidious pathogens. *Prostatitis Etiopathology, Diagnosis and Therapy.* Springer Verlag-Berlin. 1994, p. 229-244.

4. Lopatkin N.A., ed. *Rukovodstvo po urologii v 3kh t.* Moscow, Meditsina, 1998, 1720 p.

5. Rudenko A.V., Kruglikov V.T., Romashchenko O.V., Prilutskiy I.S.,

Kuzmenko I.Ye., Reznichenko N.A. Serologic methods in diagnosis of urogenital candidosis. *Uspekhi meditsinskoj mikologii.* Vol. 4. pod red. Yu.V. Sergeev. Moscow, Natsionalnaya akademiya mikologii, 2004, p. 266-268.

6. Bastide C., Carcenac A., Arrova F., Rossi D. Prostatic abscess due to *Candida tropicalis*. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2005; 8 (3): 296-297.

7. Mikulska M. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis. University of Genoa, Division of Infectious Diseases, Genoa, Italy. *Mycoses* 2012; 55, suppl. 4: 5.

Надійшла 5.02.2014

УДК 616.248-053.2-07

У. І. Марусик, С. І. Погребенник\*

## ПОКАЗНИКИ ГУМОРАЛЬНОЇ ЛАНКИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ШКОЛЯРІВ, ХВОРИХ НА ТЯЖКУ БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна,

\* Міська дитяча поліклініка, Чернівці, Україна

УДК 616.248-053.2-07

У. І. Марусик, С. І. Погребенник\*

### ПОКАЗАТЕЛИ ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА ІМУННОЇ СИСТЕМИ ШКОЛЬНИКІВ, БОЛЬНИХ ТЯЖЕЛОЮ БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна,

\* Міська дитяча поліклініка, Чернівці, Україна

Обстежено 30 школярів з тяжелою бронхіальною астмою і 30 дітей со среднетяжелым ее течением. У пацієнтів з тяжелою астмою виявлена чітка тенденція к підвищенню відносного вмісту ІЛ-4 в периферическій крові, що косвенно указує на вираженість запального процесу в бронхах. Практически у кожного второго ребенка, страждующего тяжелой астмой, отмечалось повышение концентрации IgA (более 1,8 мг/мл), при этом соотношение шансов составило 8,6 (95 % ДИ 3,9–18,8). Определены клиническо-эпидемиологический риск и диагностическая ценность отдельных иммунологических показателей для верификации фенотипа тяжелой бронхіальной астмы.

**Ключевые слова:** бронхіальна астма, діти, інтерлейкіни, імуноглобуліни, астма-фенотипи.

UDC 616.248-053.2-07

U. I. Marusyk, S. I. Pogrebennyk\*

### INDICATORS OF HUMORAL IMMUNE SYSTEM OF SCHOOL-AGE CHILDREN WITH SEVERE BRONCHIAL ASTHMA

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine,

\* Municipal Children's Hospital, Chernivtsi, Ukraine

**Introduction.** Although long-term studies of allergic diseases, which are held by the international community of scientists, bronchial asthma is one of the most pressing problems of modern pediatrics.

**The arm of the research:** to establish parameters of humoral immune system in children of school age for verification severe phenotype of asthma and improve outcomes.

**Methods.** The study involved 60 school-age children with asthma in remission. Over the course of the disease the patients were divided into two clinical groups. The first (I) clinical group consisted of 30 patients who had been registered severe asthma. The second (II) clinical group formed 30 students with moderately severe asthma.

**Results.** The average concentration of IL-4 in the serum of children first clinical group was (10.6±2.1) mg/ml, and in those of the second clinical group — (7.2±2.5) mg/ml (p>0.05). Concentration of IgM in serum of more than 1 mg/ml was found in 57.7% of patients with severe asthma and in 39.1% of patients in the other clinical groups (p>0.05). The average content of IgA serum of



patients with severe asthma reached ( $1.77 \pm 0.15$ ) mg/ml, and the children of the second clinical group — ( $1.27 \pm 0.2$ ) mg/ml ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** The relative levels of IgG, greater than 12.0 mg/ml allows verified severe asthma with a sensitivity of 57.7% and a specificity of 81.8%, with odds ratios — 6.1, and personalize treatment policy in these patients. Increased IgA concentration more than 1.8 mg/ml associated with the risk of having severe asthma phenotypes: the absolute risk — 0.5, RR — 2.2 (95% CI 1.2–4.3) with odds ratios — 8.6.

**Key words:** bronchial asthma, children, interleukins, immunoglobulins, asthma-phenotypes.

## Вступ

Попри багаторічні дослідження алергічних захворювань, які проводяться міжнародною спільнотою науковців, бронхіальна астма (БА) залишається однією із найактуальніших проблем сучасної педіатрії.

Згідно з даними епідеміологічних досліджень, на алергічні захворювання страждає до 25 % дітей і підлітків, тобто кожна четверта, а на БА — кожна десята дитина [1]. Відповідно до даних ВООЗ, поширеність БА серед дитячого населення становить 10 %. У різних регіонах України даний показник коливається від 5 до 9 % дитячої популяції [2]. Особливо гостро наразі стоїть питання про підвищення ефективності терапії даного захворювання та досягнення такого рівня контролю, який дозволяв би дитині вести активне соціальне життя.

Згідно з Глобальною стратегією лікування та профілактики БА, адекватна терапія дозволяє контролювати клінічні прояви хвороби. Однак у певної частини хворих (за даними різних авторів, у 40–60 %) [2] розвивається астма, що важко піддається лікуванню. Неefективність базисної терапії БА [3; 4] зумовлена, ймовірно, наявністю різних фенотипів даного захворювання [5], зокрема фенотипу «тяжкої астми». Даний фенотип характеризується генетично детермінованою нечутливістю організму до глюкокортикостерої-

дів [6], які є основою протизапальної терапії.

Надмірно агресивна терапія глюкокортикостероїдами, за неefективності звичайних доз, у дітей із зазначеним вище фенотипом БА зумовлює розвиток низки небажаних і небезпечних ускладнень [5]. Досить часто верифікація фенотипу тяжкої астми, особливо в періоді ремісії, викликає певні труднощі у лікаря. Оскільки клінічна картина різних фенотипів БА практично не відрізняється, необхідно знаходити об'єктивні їх маркери для персоналізації терапії астми та, відповідно, підвищення її ефективності. На нашу думку, такими маркерами можуть бути показники клітинної ланки імунної системи дітей, що відображають патогенетичні механізми реалізації даного захворювання.

**Мета** дослідження — оцінити окремі показники гуморальної ланки імунної системи у дітей шкільного віку для верифікації тяжкого фенотипу БА та покращання результатів лікування.

## Матеріали та методи дослідження

У пульмонологічному відділенні Обласної дитячої клінічної лікарні № 1 Чернівців у періоді ремісії комплексно обстежено 60 дітей шкільного віку, хворих на БА. За перебігом захворювання дітей розподілили на дві клінічні групи. До першої клінічної групи увійшли 30 пацієнтів, у яких реєструвалася тяжка БА. Другу клінічну групу сформували 30 школярів, у

яких визначалася БА середньої тяжкості. За основними клінічними ознаками сформовані групи були порівнюваними.

Першу клінічну групу утворили 21 (70,0 %) хлопчик і 9 (30,0 %) дівчаток. До другої групи увійшло 19 (63,3 %) хлопчиків ( $p_{\phi} > 0,05$ ) і 11 (36,7 %) дівчаток ( $p_{\phi} > 0,05$ ). Середній вік хворих першої групи становив ( $12,2 \pm 0,5$ ) року, а школярів другої групи — ( $11,1 \pm 0,6$ ) року ( $p > 0,05$ ). До складу першої клінічної групи увійшли 33,3 % міських жителів і 66,7 % пацієнтів із сільської місцевості. Другу групу сформували 12 (40,0 %) мешканців міст і міських поселень і 18 (60,0 %) хворих ( $p_{\phi} > 0,05$ ), які проживають у селах.

Таким чином, за статтю, віком і місцем проживання клінічні групи порівняння вірогідно не відрізнялися.

Усім дітям проводили імунологічне дослідження крові II–III рівнів. Вміст у сироватці крові імуноглобулінів класів А, G, М визначали методом радіальної імунодифузії за G. Mancini et al., а загального IgE, ІЛ-4, ІЛ-5 та ІЛ-8 у сироватці крові — методом імуноферментного аналізу.

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали за допомогою методів варіаційної статистики, використовуючи статистичну програму StatSoft Statistica 5.0, та з позиції клінічної епідеміології з визначенням чутливості та специфічності тестів і додатного та від'ємного відношення



правдоподібності, а також з урахуванням абсолютного, відносного ризиків і співвідношення шансів із зазначенням 95 % довірчого інтервалу (95 % ДІ).

### Результати дослідження та їх обговорення

Порівняльний аналіз показників гуморальної ланки імунітету у дітей із фенотипом тяжкої БА та середньотяжким перебігом захворювання показав, що вміст ІЛ-8 у сироватці крові у дітей обох клінічних груп суттєво не відрізнявся, однак практично в чотири рази перевищував норму за даними виробника (2 пг/мл). Так, середній вміст ІЛ-8 у сироватці крові осіб першої групи становив  $(8,1 \pm 0,9)$  пг/мл, а у пацієнтів, у яких реєструвався середньотяжкий перебіг БА, —  $(8,5 \pm 1,4)$  пг/мл ( $p > 0,05$ ).

Важливими індикаторами хронічного запалення при БА є ІЛ-4 та ІЛ-5, біологічний ефект яких пов'язаний із регуляцією синтезу ІgE та підтримкою еозинофільного запалення в респіраторному тракті [7]. Порівняльний аналіз даних цитокінів у школярів обох клінічних груп не виявив вірогідних відмінностей, проте відмічено чітку тенденцію до підвищення концентрації у пацієнтів із тяжкою БА. Так, середня концентрація ІЛ-4 у сироватці крові дітей першої клінічної групи становила  $(10,6 \pm 2,1)$  пг/мл, а в осіб другої клінічної групи —  $(7,2 \pm 2,5)$  пг/мл ( $p > 0,05$ ). Середній вміст ІЛ-5 у клінічних групах сягав  $(35,8 \pm 15,7)$  і  $(8,6 \pm 4,3)$  пг/мл ( $p > 0,05$ ) відповідно. Попри відсутність вірогідних відмінностей концентрації даних цитокінів у сироватці крові дітей із різними фенотипами БА, практично у кожного третього пацієнта першої клінічної групи (36,4 %) реєструвався значно

підвищений вміст ІЛ-4 (більше 10,0 пг/мл), тимчасом як у обстежених другої групи — лише у 15,5 % випадків ( $p_{\phi} < 0,05$ ). Тенденція до підвищеного вмісту ІЛ-4 та ІЛ-5 у сироватці крові дітей, хворих на тяжку БА, зумовлена, ймовірно, вираженим запаленням дихальних шляхів [8]. При цьому специфічність визначення зазначеної вище концентрації ІЛ-4 у периферичній крові школярів із тяжкою БА становила 84,6 % (95 % ДІ 75,9–91,1), а чутливість — лише 36,4 % (95 % ДІ 26,9–46,6), при співвідношенні шансів 3,1 (95 % ДІ 1,5–6,2).

Оскільки розвиток БА повсякчас асоціює із вродженою, генетично-детермінованою гіперпродукцією ІgE [9], нами досліджено його вміст у сироватці крові обстежених дітей. Установлено, що вміст загального ІgE у сироватці крові практично всіх обстежених нами хворих (95,1 %) перевищував популяційну норму здорових дітей (120 МО/мл), однак у пацієнтів першої клінічної групи він був дещо вищим. Так, вміст ІgE у школярів із тяжкою астмою становив 813,5 МО/мл, а в осіб другої клінічної групи — 685,3 МО/мл ( $p > 0,05$ ). Водночас концентрація ІgE, що перевищувала 883,0 МО/мл, реєструвалась у 43,5 % дітей першої клінічної групи та лише у 33,3 % випадків — у другій групі порівняння ( $p < 0,05$ ).

Згідно з даними літератури [10], Т-хелпери 2-го порядку активують перетворення ІgM та ІgG в ІgE, саме тому нами був проведений аналіз концентрації даних імуноглобулінів у сироватці крові.

Середня концентрація ІgG у сироватці крові дітей, хворих на тяжку БА, була незначно вищою, ніж у осіб другої клінічної групи. Так, даний показник у пацієнтів першої групи

становив  $(11,4 \pm 1,1)$  мг/мл, а у школярів другої групи —  $(9,9 \pm 0,8)$  мг/мл ( $p > 0,05$ ). Незважаючи на те, що у дітей обох груп не виявлено вірогідної відмінності між рівнями ІgG у сироватці крові, однак значення даного показника, що перевищували 12,0 мг/мл, реєструвались у більшості обстежених осіб (57,6 %) першої групи на противагу частки дітей (18,2 %) другої групи ( $p_{\phi} < 0,05$ ).

Підвищений до зазначеного показника вміст ІgG у периферичній крові асоціював із ризиком наявності фенотипу тяжкої БА: атрибутивний ризик — 0,4, відносний ризик — 2,2 (95 % ДІ 1,4–3,4) при співвідношенні шансів 6,1 (95 % ДІ 3,2–11,6).

Водночас у пацієнтів першої групи спостерігалася тенденція до вищого вмісту ІgM у сироватці крові порівняно з дітьми із середньотяжким перебігом БА. Так, середній вміст даного імуноглобуліну в сироватці крові пацієнтів обох клінічних груп становив  $(1,80 \pm 0,36)$  та  $(1,20 \pm 0,07)$  мг/мл відповідно ( $p > 0,05$ ). При цьому концентрація ІgM у сироватці крові понад 1,1 мг/мл виявлена у 57,7 % хворих із тяжкою БА та у 39,1 % пацієнтів другої клінічної групи ( $p_{\phi} > 0,05$ ).

У школярів першої клінічної групи відмічається вірогідно вищий вміст ІgA у сироватці крові, що, ймовірно, асоціює з вираженістю запального процесу. Так, середній вміст ІgA у сироватці крові пацієнтів із тяжкою астмою сягав  $(1,77 \pm 0,15)$  мг/мл, а у дітей другої клінічної групи —  $(1,27 \pm 0,20)$  мг/мл ( $p < 0,05$ ). Концентрація ІgA у сироватці крові вище 1,8 мг/мл визначалася у 46,2 % школярів із тяжкою БА та лише у 9,1 % осіб другої клінічної групи ( $p_{\phi} > 0,05$ ).





Показники діагностичної цінності підвищеного вмісту IgA у периферичній крові при виявленні тяжкого фенотипу БА щодо середньотяжкого перебігу захворювання були такими: чутливість — 46,2 % (95 % ДІ 36,1–56,4), специфічність — 90,9 % (95 % ДІ 83,4–95,7), додатного — 5,07 та від'ємного — 0,59 відношення правдоподібності. Підвищена до зазначеного вище показника концентрація IgA у периферичній крові асоціювала із ризиком наявності фенотипу тяжкої БА: атрибутивний ризик — 0,5, відносний ризик — 2,2 (95 % ДІ 1,2–4,3) при співвідношенні шансів 8,6 (95 % ДІ 3,9–18,8).

Таким чином, у більшості пацієнтів із тяжкою БА відмічається підвищена концентрація IgE, IgG, IgM, IgA, ІЛ-4 та ІЛ-5 у сироватці крові, що опосередковано свідчить про вираженість запального процесу у даній когорті осіб.

### Висновки

Враховуючи низьку чутливість показників гуморальної ланки імунної системи у дітей, зокрема ІЛ-4, ІЛ-5, IgE, IgG, IgM та IgA, їх не доцільно самотійно використовувати для встановлення фенотипу тяжкої БА.

Відносний вміст IgG, що перевищує 12,0 мг/мл, та IgA більше 1,8 мг/мл дозволяє зі специфічністю 81,8 % верифікувати тяжку БА та персоналізувати лікувальну тактику в даних пацієнтів.

Концентрація IgG понад 12,0 мг/мл у 6 разів підвищувала шанси наявності тяжкої БА у дітей, а збільшений до 1,8 мг/мл відносний вміст IgA — практично у 9 разів.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Фактори ризику виникнення бронхіальної астми у дітей* / В. П. Кост-

роміна, О. О. Речкіна, К. О. Мельник [та ін.] // *Астма та алергія*. — 2013. — № 2. — С. 21–24.

2. *Гнатейко О. З.* Деякі аспекти проблеми ранньої діагностики бронхіальної астми в дітей / О. З. Гнатейко, О. М. Садова // *Здоров'я ребенка*. — 2009. — № 5 (20). — С. 34–38.

3. *Уманець Т. Р.* Клініко-анамnestичні особливості фенотипів бронхіальної астми у дітей / Т. Р. Уманець // *Перинатологія і педіатрія*. — 2011. — № 2 (46). — С. 69–71.

4. *Green R. H.* Stability of inflammatory phenotypes in asthma / R. H. Green, I. Pavord // *Thorax*. — 2012. — N 67. — P. 665–667.

5. *Mechanisms of peripheral tolerance to allergens* / O. U. Soyer, M. Akdis, J. Ring [et al.] // *Allergy*. — 2013. — N 68. — P. 161–170.

6. *Limited Short-term Steroid Responsiveness Is Associated With Thickening of Bronchial Basement Membrane in Severe Asthma* / A. Bourdin, S. Kleis, M. Chakra [et al.] // *Chest*. — 2012. — N 141 (6). — P. 1504–1511.

7. *Golden M. P.* Leukotrienes / M. P. Golden, W. R. Henderson // *The New England Journal of Medicine*. — 2009. — N 357. — P. 1841–1854.

8. *Local and systemic immunological parameters associated with remission of asthma symptoms in children* / S. Wasserman, P. Nair, D. Snider [et al.] // *Allergy, asthma and clinical immunology*. — 2012. — Vol. 8, Iss. 16. — P. 1–14.

9. *IgE in childhood asthma: relevance of demographic characteristics and polysensitisation* / M. Silvestri, A. Pistorio, E. Battistini [et al.] // *Arch. Dis. Child*. — 2010. — N 95. — P. 979–984.

10. *Kim H.* Asthma / H. Kim, J. Mazza // *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*. — 2011. — Vol. 7, N 1. — P. 1102–1111.

### REFERENCES

1. *Kostromina V.P., Rechkina O.O. Melnik K.O. et al.* Factors of risk of bronchial asthma origin in children. *Asthma and allergy* 2013; 2: 21–24.

2. *Gnateiko O.Z., Sadova O.M.* Some aspects of problem of in-time diagnosis of bronchial asthma in children. *Zdorovyie rebyonka* 2009; 5 (20): 34–38.

3. *Umanets' T.R.* Clinical-anamnestic features of phenotypes of bronchial

asthma in children. *Perinatologiya i pediatriya* 2011; 2 (46): 69–71.

4. *Green R.H., Pavord I.* Stability of inflammatory phenotypes in asthma. *Thorax* 2012; 67: 665–667.

5. *Soyer O.U., Akdis M., Ring J. et al.* Mechanisms of peripheral tolerance to allergens. *Allergy* 2013; 68: 161–170.

6. *Bourdin A., Kleis S., Chakra M. et al.* Limited Short-term Steroid Responsiveness Is Associated With Thickening of Bronchial Basement Membrane in Severe Asthma. *Chest* 2012; 141 (6): 1504–1511.

7. *Golden M.P., Henderson W.R.* Leukotrienes. *The New England Journal of Medicine* 2009; 357: 1841–1854.

8. *Wasserman S., Nair P., Snider D. et al.* Local and systemic immunological parameters associated with remission of asthma symptoms in children. *Allergy, asthma and clinical immunology* 2012; 8, Iss. 16: 1–14.

9. *Silvestri M., Pistorio A., Battistini E. et al.* IgE in childhood asthma: relevance of demographic characteristics and polysensitisation. *Arch. Dis. Child* 2010; 95: 979–984.

10. *Kim H., Mazza J.* Asthma. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology* 2011; 7 (1): 1102–1111.

Надійшла 5.05.2014

