

УДК 616.248-053.5-036-092-078:57.083.3

В.А. Клименко, О.С. Кожина

Кореляція клініко-параклінічних ознак бронхіальної астми з рівнем сироваткового тимусного стромального лімфопоетину у дітей

Харківський національний медичний університет, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.7(95):20-26; doi 10.15574/SP.2018.95.20

Мета: встановити значення тимусного стромального лімфопоетину (ТСЛП) у патогенезі бронхіальної астми (БА) у дітей шляхом виявлення впливу ТСЛП на маніфестацію клінічних та параклінічних ознак БА.

Матеріали і методи. Під спостереженням знаходилося 70 дітей віком 6–17 років з БА. Контрольну групу склали 20 практично здорових дітей, рандомізованих за віком. Застосовано загальноприйнятні методи обстеження згідно з уніфікованим клінічним протоколом «Бронхіальна астма у дітей» (наказ МОЗ України від 08.10.2013 № 868). Рівень ТСЛП визначали у періоді ремісії імуноферментним методом.

Результати. Встановлено референтні рівні сироваткового ТСЛП (19,39 (6,13; 49,52) пг/мл) та рівні ТСЛП залежно від важкості БА: інтермітуюча форма — 12,44 (6,42; 17,21) пг/мл; легка персистиуюча — 5,95 (4,50; 15,57) пг/мл; середньоважка персистиуюча — 10,67 (4,68; 21,20) пг/мл; важка персистиуюча — 81,84 (62,60; 98,9) пг/мл. При аналізі впливу рівня ТСЛП на клінічні ознаки БА (вивчалися термін маніфестації, тривалість БА, наявність атопії, коморбідних станів атопічного дерматиту та алергічного риніту, спадковість щодо алергії та БА) виявлено вірогідний вплив лише для ознаки обтяженої спадковості з алергії ($P=0,027$). Аналіз кореляції рівня ТСЛП з параклінічними критеріями виявив вірогідні кореляційні зв'язки рівня ТСЛП з показниками ОФВ1 ($r=-0,213$; $P=0,039$), абсолютною кількістю CD8-лімфоцитів ($r=-0,254$; $P=0,034$), абсолютною кількістю CD25-лімфоцитів ($r=-0,248$; $P=0,038$); НСТ-тестом стимульованим ($r=0,250$; $P=0,037$).

Висновки. Рівень ТСЛП у сироватці крові дітей шкільного віку, хворих на БА, вірогідно підвищений при важкому перебігу хвороби та при обтяженій спадковості з алергії, корелює з показниками ОФВ1, кількістю CD8-лімфоцитів, CD25-лімфоцитів та значенням НСТ-тесту.

Ключові слова: діти, бронхіальна астма, патогенез, клініко-параклінічні ознаки, сироватковий тимусний стромальний лімфопоетин.

Correlation of clinic and paraclinic bronchial asthma symptoms with the level of serum thymic stromal lymphopoietin in children

V.A. Klymenko, O.S. Kozhyna

Kharkiv National Medical University, Ukraine

Object. Define the amount of thymic stromal lymphopoietin (TSLP) in bronchial asthma (BA) pathogenesis in children by detecting the effect of TSLP on clinic and paraclinic symptoms of BA manifestation.

Methods and Materials. 70 children aged 6–17 years old were observed. The control group consisted of 20 healthy children, randomized by age. Standard methods of examination in accordance with the unified clinical protocol «Bronchial Asthma in Children» (order of the Ministry of Healthcare of Ukraine on 08.10.2013, No 868) were applied. The TSLP level was defined in remission period by the immunoenzyme method.

Results. The reference levels of serum TSLP (19.39 (6.13; 49.52) pg/ml) and levels of TSLP depending on severity of BA were determined: intermittent form — 12.44 (6.42; 17.21) pg/ml; mild persistent form — 5.95 (4.50; 15.57) pg/ml; moderate persistent form — 10.67 (4.68; 21.20) pg/ml; severe persistent form — 81.84 (62.60; 98.9) pg/ml. When analyzing the effect of TSLP level on clinical features of BA (term of manifestation, duration of BA, presence of atopy, comorbid state of atopic dermatitis and allergic rhinitis, allergic and BA inheritance were explored), only probable difference for hereditary tainted allergy ($P = 0.027$) was revealed. Analysis of TSLP level correlation with paraclinic criteria revealed probable correlation connections of TSLP level with FEV1 ($r = -0.213$; $P = 0.039$), absolute lymphocyte CD8 count ($r = -0.254$; $P = 0.034$), absolute lymphocyte CD25 count ($r = -0.248$; $P = 0.038$); NBT test stimulated ($r = 0.250$; $P = 0.037$).

Conclusions. TSLP level in blood serum in school-aged children suffering from BA is probably higher in the case of severe disease and due to hereditary tainted allergy, correlates with FEV1, lymphocyte CD8 count, lymphocyte CD25 count and NBT test.

Key words: children, bronchial asthma, pathogenesis, clinic and paraclinic symptoms, serum thymic stromal lymphopoietin.

Корреляция клинико-параклинических признаков бронхиальной астмы с уровнем сывороточного тимусного стромального лимфопоэтина у детей

В.А. Клименко, А.С. Кожина

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Цель: установить значение тимусного стромального лимфопоэтина (ТСЛП) в патогенезе бронхиальной астмы (БА) у детей путем выявления влияния ТСЛП на манифестацию клинических и параклинических признаков БА.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 70 детей в возрасте 6–17 лет с БА. Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей, рандомизированных по возрасту. Применялись общепринятые методы обследования в соответствии с унифицированным клиническим протоколом «Бронхиальная астма у детей» (приказ МЗ Украины от 08.10.2013 № 868). Уровень ТСЛП определяли в периоде ремиссии иммуноферментным методом.

Результаты. Установлены референтные уровни сывороточного ТСЛП (19,39 (6,13; 49,52) пг/мл) и уровень ТСЛП в зависимости от тяжести БА: интермиттирующая форма — 12,44 (6,42; 17,21) пг/мл; легкая персистирующая — 5,95 (4,50; 15,57) пг/мл; среднетяжелая персистирующая — 10,67 (4,68; 21,20) пг/мл; тяжелая персистирующая — 81,84 (62,60; 98,9) пг/мл. При анализе влияния уровня ТСЛП на клинические проявления БА (изучались сроки манифестации, продолжительность БА, наличие атопии, коморбидных состояний атопического дерматита и аллергического ринита, наследственность по аллергии и БА) выявлена достоверная связь только для обтяженной наследственности по аллергии ($P=0,027$). Анализ корреляции уровня ТСЛП с параклиническими критериями обнаружил достоверные связи уровня ТСЛП с показателями ОФВ1 ($r=-0,213$; $P=0,039$), абсолютным количеством CD8-лимфоцитов ($r=-0,254$; $P=0,034$), абсолютным количеством CD25-лимфоцитов ($r=-0,248$; $P=0,038$); НСТ-тестом стимулированным ($r=0,250$; $P=0,037$).

Выводы. Уровень ТСЛП в сыворотке крови детей школьного возраста, больных БА, достоверно повышен при тяжелом течении болезни и при обтяженной наследственности по аллергии, коррелирует с показателями ОФВ1, количеством CD8-лимфоцитов, CD25-лимфоцитов и значением НСТ-теста.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, патогенез, клинико-параклинические признаки, сывороточный тимусный стромальный лимфопоэтин.

Вступ

Бронхіальна астма (БА) залишається найчастішим респіраторним захворюванням у дитячій популяції [12,2]. Стосовно патогенезу астми, у світі з 1993 року визнана запальна концепція хвороби, а «золотим стандартом» лікування — протизапальна терапія інгаляційними гормонами [11]. Але в наступні роки було накопичено клінічний досвід щодо неефективності навіть високих доз гормональної терапії у окремих хворих, що стало підставою для розуміння гетерогенності хвороби, пошуку персональних патогенетичних варіантів астми (фенотипів) та індивідуальних алгоритмів лікування.

На підставі клінічних та параклінічних ознак виділяють різні фенотипи БА, але найбільш перспективним є пошук провідного медіатора (ендотипу) з розробкою відповідного лікування моноклональними антитілами. Цей підхід вже реалізовано при БА на прикладі імуноглобуліну Е (препарат омалізумаб), інтерлейкіну (ІЛ) 5 (препарати меполізумаб, реслізумаб), ІЛ-13 (лебрикізумаб) та деяких інших. Враховуючи гетерогенність механізмів астми, неможливість повноговилікування, пошук біомаркерів запалення при БА залишається актуальним. В якості одного із таких цитокінів — кандидатів маркерів запалення розглядається тимусний стромальний лімфопоетин (ТСЛП).

ТСЛП — це цитокін, що вперше був виділений з культури епітелію тимусу мишей [10]. Пізніше ТСЛП був виявлений і у людини. Хоча ТСЛП відкритий у тимусі, він утворюється, в основному, епітеліальними клітинами усіх слизових оболонок [4]. Також ТСЛП продукується фібробластами, гладком'язовими та опасистими клітинами [26]. Мішенями ТСЛП переважно є дендритні клітини, а також гранулоцити, еозинофіли [15,27].

Останніми роками значення ТСЛП переоцінено — він розглядається як один із ключових цитокінів, що регулює центральну толерантність, гомеостаз периферійних Т-клітин та формує Th2-відповідь [7].

В експерименті на мишах Zhou та співавт. (2005) довели, що ТСЛП індукує алергічне запалення дихальних шляхів середньої важкості навіть за відсутності Т-лімфоцитів та В-лімфоцитів. Основні ефекти ТСЛП реалізуються трьома основними механізмами: підвищенням продукції прозапальних цитокінів ІЛ-6, ІЛ-13 та гранулоцитарно-макрофа-

гального колонієстимулюючого фактору (GM-CSG); міграціями еозинофілів та нейтрофілів до вогнищ ураження, що обумовлені секрецією ІЛ-5, еотаксином-2 та ІЛ-8 відповідно; модифікацією дендритних клітин у напрямку стимуляції диференціювання CD4+ Т-лімфоцитів у запальні клітини Th2 типу [1].

У дослідженні на людях Soumelis та співавт. (2002) виявили ТСЛП mRNA у кератиноцитах шкіри, бронхіальних епітеліальних клітинах, гладких м'язових клітинах, фібробластах легень людини [28].

У більш пізніх дослідженнях було виявлено підвищення експресії ТСЛП у дихальних шляхах хворих на БА, що мешкають в урбанізованих містах, палять та при несприятливих екологічних умовах [2,22,], встановлені кореляції з експресією Th2-хемокінів та важкістю хвороби [31].

Генетичні аналізи також виявили асоціації між поліморфізмом гена ТСЛП та важкістю алергічних хвороб, гіперреактивністю бронхів, концентрацією IgE та рівнями еозинофілії [5,13,14,16].

Таким чином, актуальним є визначення ролі ТСЛП у патогенезі БА та встановлення фенотипу БА, що асоційований з ТСЛП.

Мета: удосконалення медичної допомоги дітям, хворим на БА, шляхом уточнення ролі ТСЛП у патогенезі астми у дітей.

Завдання:

1. Виявити вплив ТСЛП на маніфестацію клінічних ознак та важкість перебігу БА.
2. Виявити кореляційні зв'язки рівнів ТСЛП з показниками спірографії, імунного статусу та еозинофілії у хворих на БА.

Матеріал і методи дослідження

Дослідження проведено на базі алергоцентру КЗОЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня №1» м. Харкова у 2015–2017 рр. Обстеження хворих проводилося загальноприйнятими методами згідно з протоколом діагностики та лікування алергологічних хвороб у дітей (наказ МОЗ України від 27.12.2005 №767) та уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей» (наказ МОЗ України від 08.10.2013 № 868). Під спостереженням знаходилося 70 дітей з БА. Контрольну групу склали 20 практично здорових дітей, рандомізованих за віком.

Визначення системного імунітету (CD3, CD4, CD8, CD16, CD22, CD25, IgA, IgM, IgG,

Таблиця 1

Порівняльна оцінка рівнів тимусного стромального лімфопоетину у сироватці крові дітей залежно від важкості перебігу бронхіальної астми

Група дітей	Рівень ТСЛП, пг/мл Медіана (Q1;Q3)	P*	P**	P***	P****
Контрольна	19,39 (6,13; 49,52)				
Інтермітуюча БА	12,44 (6,42; 17,21)	0,120			
Легка персистуюча БА	5,95 (4,50; 15,57)	0,035	0,260		
Середньоважка персистуюча БА	10,67 (4,68; 21,20)	0,465	0,465	0,227	
Важка персистуюча БА	81,84 (62,60; 98,90)	0,000	0,000	0,000	0,000

циркулюючі імунні комплекси, фагоцитоз, комплемент) проводилося за традиційними методиками згідно з наказом МОЗ України від 19.11.2002 №422 «Про подальший розвиток клінічної імунології в Україні». Визначення у сироватці крові вмісту загального імуноглобуліну класу E (IgE) проводили методом двос-айтового імуноферментного аналізу.

Рівень ТСЛП у сироватці крові хворих визначали в періоді ремісії імуноферментним методом з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми Bio-technie (ELISA США) на імуноферментному аналізаторі Labline-90 (Австрія).

Дослідження проведено з дотриманням прав людини відповідно до чинного в Україні законодавства, відповідає міжнародним етичним вимогам і не порушує етичних норм у науці та стандартів проведення біомедичних досліджень.

Результати опрацьовано програмою IBM SPSS Statistics методами непараметричної статистики; статистично достовірною вважали різницю між показниками при $p < 0,05$.

Результати дослідження

Обстежено 70 дітей віком від 6 до 17 років (середній вік – $11,1 \pm 0,4$ року), що страждали

Таблиця 2

Рівень тимусного стромального лімфопоетину у сироватці крові дітей залежно від клінічних особливостей бронхіальної астми

Клінічна ознака БА	Кількість хворих	Рівень ТСЛП, пг/мл Медіана (Q1;Q3)	P1	P2
Маніфестація астми — рання (до 3-х років) — пізня (після 3-х років)	20 50	17,93 (6,13; 40,63) 12,44 (5,95; 28,01)	0,783	0,547 0,706
Тривалість хвороби — до 3-х років — понад 3 роки	16 54	7,84 (5,95; 19,93) 13,17 (5,04; 32,64)	0,413	0,272 0,836
Тривалість хвороби — до 7 років — понад 7 років	31 39	7,84 (5,22; 20,47) 13,94 (5,95; 36,45)	0,133	0,275 0,936
Наявність atopії — підвищений рівень IgE — нормальний рівень IgE	59 11	11,76 (4,50; 27,01) 13,21 (9,58; 20,47)	0,502	0,676 0,555
Клінічний аналіз крові — еозинофілія — рівень еозинофілів <5%	26 44	8,71 (4,50; 16,85) 13,57 (5,95; 30,28)	0,099	0,277 0,971
Коморбінтні стани — atopічний дерматит — дерматит відсутній	6 64	36,08 (5,04; 101,63) 11,76 (5,22; 21,93)	0,195	0,324 0,472
Коморбінтні стани — алергічний риніт — риніт відсутній	39 31	13,21 (5,22; 59,69) 8,13 (5,22; 19,02)	0,131	0,731 0,159
Спадковість щодо алергії — обтяжена — не обтяжена	30 40	15,03 (7,37; 55,33) 7,99 (4,50; 21,2)	0,027	0,593 0,218
Спадковість щодо астми — обтяжена — не обтяжена	17 53	17,57 (5,95; 76,03) 11,76 (5,22; 21,93)	0,148	0,437 0,340

Примітка: P1 – порівняння між групами з наявністю та відсутністю ознаки; P2 – порівняння з групою контролю.

на БА, з них по 20 хворих мали інтермітуючий, легкий та середньоважкий персистуючий та 10 пацієнтів – важкий персистуючий перебіг астми. Серед хворих переважали хлопчики – 56 (80%); за віком – діти молодшого шкільного віку – 31 (44,3%). Перші прояви wheezing у 53% дітей зареєстровані у віці до 3-х років, а середній вік встановлення діагнозу становив $6,0 \pm 2,1$ року. Серед загострень БА у дітей переважали кашльові форми; класичні напади задухи зафіксовані тільки у 15% хворих.

У 54% дітей виявлено обтяжену спадковість з алергії, з них у 37% – за бронхіальною астмою. У 14% дітей в анамнезі відзначався atopічний дерматит (АД), у 8,6% пацієнтів дерматит зберігався на момент взяття під спостереження. У 56% хворих мав місце алергічний риніт (18% – інтермітуюча і 82% – персистуюча форми).

При оцінці фізичного розвитку виявлено відхилення тільки у одного пацієнта – ожиріння II ступеня (індекс маси тіла – 25). Клінічний аналіз мокротиння вдалося зібрати у 64% дітей – виявлено переважання нейтрофільного типу запалення (68%). За даними спірографічного дослідження, у періоді ремісії

обструктивні зміни легкого ступеня зберігалися у трьох пацієнтів із важким персистуючим перебігом БА. При оцінці показників імунного статусу у хворих на БА виявлено підвищення лімфоцитів, фагоцитозу з латексом, лізосомально – катіонних білків; зниження показників нейтрофілів, CD8, CD16, CD25, НСТ (нітросиній тетралозій) спонтанного, індексу активності нейтрофілів (ІАН) стимульованого.

Для виявлення значення ТСЛП у патогенезі БА проаналізовано рівень цитокіну залежно від тяжкості перебігу захворювання (табл. 1).

Для виявлення значення ТСЛП у патогенезі алергічних хвороб було проаналізовано рівні цитокіну залежно від клінічних ознак БА (табл. 2).

При визначенні кореляції між рівнями ТСЛП та показниками спірографії застосовано кореляцію Спірмена (враховуючи ненормальний тип розподілу даних) – встановлено лише один вірогідний зворотний зв'язок – з ОФВ1 ($r = -0,213$; $P = 0,039$).

При визначенні кореляційних зв'язків між рівнями ТСЛП і показниками системного імунітету, у тому числі рівнем IgE ($441,8 \pm 34,7$ МО/мл), застосовано кореляцію Пірсона. Виявлено

Таблиця 3

Кореляційні зв'язки показників системного імунітету та рівня ТСЛП у дітей з бронхіальною астмою

Показник	Основна група, $M \pm m$ (n=70)	Коефіцієнт кореляції ТСЛП (n=70)	R для коеф. кореляції
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	$6,5 \pm 0,2$	0,103	0,395
Нейтрофіли, %	$58,8 \pm 1,0$	0,163	0,279
Лімфоцити, %	$41,4 \pm 0,8$	-0,176	0,144
CD3, %	$69,4 \pm 0,3$	0,158	0,193
CD4, %	$39,9 \pm 0,2$	-0,084	0,488
CD8, %	$29,4 \pm 0,2$	0,167	0,167
CD8, абс. кількість, тис.	$0,8 \pm 0,02$	-0,254	0,034*
CD16, %	$12,6 \pm 0,2$	0,000	0,998
CD22, %	$18,8 \pm 0,1$	-0,136	0,260
CD25, %	$23,3 \pm 0,7$	-0,190	0,115
CD25, абс. кількість, тис.	$0,6 \pm 0,03$	-0,248	0,038*
Фагоцитоз із латексом, %	$62,8 \pm 0,6$	-0,120	0,323
Фагоцитарне число	$3,3 \pm 0,1$	0,088	0,471
Загальний комплемент СН 50	$61,1 \pm 0,8$	0,091	0,454
Циркуючі імунні комплекси, од.	$8,9 \pm 0,2$	-0,032	0,796
НСТ спонтанний, %	$26,3 \pm 0,7$	0,123	0,314
Індекс активності нейтрофілів спонтанний, од.	$0,6 \pm 0,03$	-0,050	,678
НСТ стимульований, %	$61,4 \pm 1,2$	0,250	0,037*
Індекс активності нейтрофілів стимульований, од.	$1,3 \pm 0,2$	0,115	0,342
Лізосомально-катіонні білки, од.	$1,7 \pm 0,2$	-0,093	0,443
IgA г/л	$1,3 \pm 0,03$	-0,150	0,216
IgM, г/л	$0,9 \pm 0,03$	0,089	0,463
IgG, г/л	$10,3 \pm 0,1$	0,068	0,578

Примітка: * $P < 0,05$.

достовірний зворотний зв'язок з абсолютною кількістю CD8-лімфоцитів, абсолютною кількістю CD25-лімфоцитів; прямий зв'язок — зі стимульованим НСТ-тестом (табл. 3).

Обговорення

Таким чином, у дослідженні виявлено вірогідне підвищення рівня ТСЛП у дітей із важким перебігом БА. Негативний вплив цитокіну на перебіг хвороби підтверджується наявністю вірогідної зворотної кореляції між рівнем ТСЛП та спірографічним показником важкості ураження дихальних шляхів — ОФВ1. Отримані дані збігаються зі спостереженнями багатьох науковців (Ying S., 2008, 2015; Masuko H., 2011), але привертає увагу відсутність прямих кореляційних зв'язків рівнів ТСЛП із наростанням важкості хвороби [21,29,30]. Так, при інтермітуючій, легкій та середньоважкій персистуючих формах БА рівень ТСЛП не тільки не підвищено, але й вірогідно знижено у 2–3 рази порівняно з групою контролю. Виявлену закономірність можна пояснити з позиції існування окремого фенотипу важкої БА, що асоційований з ТСЛП.

Більшість авторів пов'язують механізм дії ТСЛП при формуванні алергічних хвороб з ініціацією імунної відповіді у напрямку хелперів Th2 з наступною секрецією ІЛ-3, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-9, ІЛ-13, GM-CSF і підвищенням рівня ІgE [8,18,17,19,20]. У нашому дослідженні не виявлено кореляційних зв'язків (кореляція Спірмена) рівнів ТСЛП та ІgE, а також не встановлено вірогідних відмінностей рівнів ТСЛП у дітей залежно від наявності atopії. Наші дані збігаються з результатами дослідження E.V. Lee (2010), який також відмічав підвищений рівень ТСЛП при алергічних хворобах (зокрема при АД) незалежно від рівнів ІgE. Також отримані дані підтверджують спостереження N. Salabert-Le Guen (2018), який виявив, що ТЛСП не активує базофіли, тобто відповідає за розвиток алергічної реакції іншим (не ІgE-залежним) шляхом [27]. Враховуючи механізми дії ТСЛП (належить до підсімейства ІЛ-2 цитокінів, активує рецептор ІЛ-7, впливає на дозрівання популяції Т-лімфоцитів через активацію антиген-презентуючих клітин), з ним можуть бути пов'язані алергічні реакції IV (уповільненого) типу.

У більшості хворих перші клінічні прояви БА припадають на період раннього дитинства, коли БА є продовженням atopічного маршу. Нами проаналізовано рівні ТСЛП у сироватці

крові дітей залежно від строків маніфестації БА та не виявлено статистично значущих відмінностей між групами та порівняно з контролем. Можливо, найбільший вплив ТСЛП має при формуванні екзогенної форми БА на екологічно несприятливі чинники. Наприклад, Y. Nakamura (2008) та D.F. Smelter (2010) описують підвищені рівні ТСЛП у дихальних шляхах при експозиції тютюнового смогу [24].

Статистичний аналіз було проведено окремо для хворих з наявністю коморбітного стану — АД, бо саме при цій нозології Soumelis та співавт. (2002) вперше виявили імунологічними методами ТСЛП у шкірі хворого, як в гострій, так і в хронічній фазах хвороби, на відміну від біоптатів шкіри здорових людей при нікельіндукованому контактному дерматиті та при дисемінованому вовчаку. Подальші дослідження підтвердили значення ТСЛП у патогенезі АД. Так, E.V. Lee (2010) при обстеженні 232 дітей виявив вірогідно підвищені рівні ТСЛП у сироватці крові 75 дітей з atopічною (27,88 (15,92; 50,30) пг/мл) та 70 пацієнтів з неatopічною екземою (26,19 (15,54; 44,82) пг/мл) порівняно з контролем (n=87; 17,80 (12,70; 32,04) пг/мл) [21].

У нашому дослідженні АД діагностовано у шістьох дітей. Медіана рівня ТСЛП у цих дітей (36,09 (5,04; 101,63) пг/мл) була в 1,86 разу вищою, ніж у групі контролю (11,76 (5,22; 21,57) пг/мл), вона була навіть у 1,3 разу вищою, ніж у дітей із дослідження E.V. Lee (2010), але без вірогідної різниці між групами. Відсутність вірогідної різниці можна пояснити як незначною кількістю хворих, так і значними коливаннями рівня даного медіатора у хворих — від 4,5 пг/мл до 149,01 пг/мл, що ще раз підкреслює гетерогенність фенотипів БА та АД.

Аналогічні тенденції виявлено щодо відмінностей рівнів ТСЛП у дітей з БА та коморбітним АР. У літературі описано підвищення рівнів ТСЛП при АР. Так, Z. Mou (2009) при дослідженні 16 пацієнтів з АР виявив підвищення експресії ТСЛП на слизовій оболонці, що корелювало з рівнем ІЛ-4 [23]. Нами при вивченні сироваткових рівнів ТСЛП у 39 хворих на АР та БА виявлено підвищення рівня цитокіну у 1,62 разу (13,21 (5,22; 59,69) пг/мл) порівняно з пацієнтами з БА без АР (8,13 (5,22; 19,02) пг/мл) — $P > 0,05$, але ці значення нижчі, ніж у контрольній групі.

Таким чином, отримані дані свідчать про участь ТСЛП у розвитку важкої БА. Відсутність вірогідних кореляційних зв'язків із

багатьма клінічними та параклінічними ознаками БА свідчить про плейотропність ефектів даного цитокину. Також дослідженнями останніх років встановлено, що у людському організмі при деяких хронічних хворобах ТСЛП розщепляється ендogenous пептидазами (furin-like та carboxypeptidase N) на дві ізоформи (коротку та довгу; 10 kDa та 47 kDa відповідно), які характеризуються іншою активністю (на відміну від ТСЛП) при взаємодії з моноклеарами периферійної крові людини [6,9,25]. Наявність цього метаболізму ТСЛП також не враховувалася у дизайні дослідження.

Виконане дослідження підтверджує необхідність подальшого вивчення механізмів впливу ТСЛП, що обумовлено не тільки науково-теоретичними аспектами, але й практичними потребами, оскільки провідними фахівцями сьогодні вже вивчається можливість лікування БА із застосуванням моноклональних антитіл (препарат tezepelumab) проти ТСЛП. Так, у вересні 2017 року дві провідні фармацевтичні компанії Amgen та AstraZeneca опублікували

попередні результати дослідження PATHWAY Пб фази стосовно ефективності застосування моноклональних антитіл проти ТСЛП у 584 хворих на важку БА, що не піддавалася контролю β2-агоністами тривалої дії та помірно-високими дозами інгаляційних стероїдів. Отримані позитивні результати застосування цього першого у своєму класі біологічного препарату, що підтверджує необхідність подальших клінічних досліджень впливу, кореляцій ТСЛП з основними клініко-параклінічними знаками БА у клінічній практиці [3].

Висновки

Рівень ТСЛП у сироватці крові дітей шкільного віку, хворих на БА, вірогідно підвищений при важкому перебігу хвороби та при обтяженій спадковості з алергії. Встановлено достовірні зворотні кореляційні зв'язки рівня ТСЛП з показниками ОФВ1, абсолютною кількістю CD8-лімфоцитів, абсолютною кількістю CD25-лімфоцитів; пряму кореляцію — з НСТ-стимульованим тестом.

Конфлікт інтересів відсутній.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антипкін ЮГ, Чумаченко НГ, Уманец ТР, Лапшин ВФ. (2016). Аналіз захворюваності та поширеності бронхіальної астми в дітей різних вікових груп по регіонах України. Перинатологія і педіатрія. 1:95—99. doi 10.15574/PP.2016.65.95
2. Блинчикова МС. (2014). Клинико-иммунологические и микробиологические аспекты бронхиальной астмы у взрослых. Челябинск: 127. <https://mosmedpreparaty.ru/news/7900>.
3. Allakhverdi Z, Comeau MR, Jessup HK, Yoon BR, Brewer A, Chartier S, Paquette N, Ziegler SF, Sarfati M, Delespesse G. (2007). Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potently activates mast cells. J Exp Med. 204(2):253—258. doi 10.1084/jem.20062211.
4. Al-Shami A, Spolski R, Kelly J, Keane-Myers A, Leonard WJ. (2005). A role for TSLP in the development of inflammation in an asthma model. J Exp Med. 202(6):829—839. doi 10.1084/jem.20050199.
5. Bjerkan L, Schreurs O, Engen SA, Jahnsen FL, Baekkevold ES, Blix IJ, Schenck K. (2015). The short form of TSLP is constitutively translated in human keratinocytes and has characteristics of an antimicrobial peptide. Mucosal Immunol. 8(1):49—56. doi 10.1038/mi.2014.41.
6. Chauhan A, Singh M, Agarwal A, Paul N. (2015). Correlation of TSLP, IL-33, and CD4 + CD25 + FOXP3 + T regulatory (Treg) in pediatric asthma. J Asthma. 52(9):868—872. doi 10.3109/02770903.2015.1026441.
7. Comeau M, Ziegler S. (2010). The influence of TSLP on the allergic response. Mucosal Immunol. 3(2):138—147. doi 10.1038/mi.2009.134.
8. Fornasa G, Tsilingiri K, Caprioli F, Botti F, Mapelli M, Meller S, Kislat A, Homey B, Di Sabatino A, Sonzogni A, Viale G, Diaferia G, Gori A, Longhi R, Penna G, Rescigno M. (2015). Dichotomy of short and long thymic stromal lymphopoietin isoforms in inflammatory disorders of the bowel and skin. J Allergy Clin Immunol. 136(2):413—422. doi 10.1016/j.jaci.2015.04.011.
9. Friend SL, Hosier S, Nelson A, Foxworthe D, Williams DE, Farr A. (1994). A thymic stromal cell line supports in vitro development of surface IgM+ B cells and produces a novel growth factor affecting B and T lineage cells. Exp Hematol. 22:321—8.
10. GINA Report. (2018). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. <https://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
11. Global Atlas of Asthma. (2013). 196. www.eaaci.org.
12. Gudbjartsson DF, Bjornsdottir US, Halapi E, Helgadóttir A, Sulem P, Jonsdóttir GM et al. (2009). Sequence variants affecting eosinophil numbers associate with asthma and myocardial infarction. Nat Genet. 41:342—347. doi 10.1038/ng.323.
13. Harada M, Hirota T, Jodo AI, Hitomi Y, Sakashita M, Tsunoda T, Miyagawa T, Doi S, Kameda M, Fujita K, Miyatake A et al. (2011). Thymic Stromal Lymphopoietin Gene Promoter Polymorphisms Are Associated with Susceptibility to Bronchial Asthma. Am J Respir Cell Mol Biol. 44(6):787—793. doi 10.1165/rcmb.2009—0418OC.
14. Harada M, Hirota T, Jodo AI, Doi S, Kameda M, Fujita K et al. (2009). Functional analysis of the thymic stromal lymphopoietin variants in human bronchial epithelial cells. Am J Respir Cell Mol Biol. 40(3):368—374. doi 10.1165/rcmb.2008—0041OC.
15. He JQ, Hallstrand TS, Knight D, Chan-Yeung M, Sandford A, Tripp B et al. (2009). A thymic stromal lymphopoietin gene variant is associated with asthma and airway hyperresponsiveness. J Allergy Clin Immunol. 124(2): 222—229. doi 10.1016/j.jaci.2009.04.018.
16. Holgate ST. (2012). Innate and adaptive immune responses in asthma. Nat Med 18(5):673—683. doi 10.1038/nm.2731.
17. Ito T, Liu Y-J, Arima K. (2012). Cellular and molecular mechanisms of TSLP function in human allergic disorders-TSLP programs the «Th2 code» in dendritic cells. Allergol Int. 61(1):35—43. doi [10.2332/allergo-int.11-RAI-0376].
18. Kato A, Favoreto SJr, Avila PC, Schleimer RP. (2007). TLR3- and Th2 cytokine-dependent production of thymic stromal lymphopoietin in human airway epithelial cells. J Immunol. 179(2):1080—1087.

20. Koczulla AR, Vogelmeier CF, Garn H, Renz H. (2017). New concepts in asthma: Clinical phenotypes and pathophysiological mechanisms. *Drug Discov Today*. 22(2):388–396. doi 10.1016/j.drudis.2016.11.008.
21. Lee EB, Kim KW, Hong JY, Jee HM, Sohn MH, Kim KE. (2010). Increased serum thymic stromal lymphopoietin in children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2(2):457–460. doi 10.1111/j.1399–3038.2009.00919.x.
22. Masuko H, Sakamoto T, Kaneko Y, Iijima H, Naito T, Noguchi E, Hirota T, Tamari M, Hizawa N. (2011). Lower FEV1 in non-COPD, nonasthmatic subjects: association with smoking, annual decline in FEV1, total IgE levels, and TSLP genotypes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 6:181–189. doi [10.2147/COPD.S16383].
23. Mou Z, Xia J, Tan Y et al. (2009). Overexpression of thymic stromal lymphopoietin in allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol*. 129(3):297–301. doi 10.1080/00016480802225884.
24. Popski JA, Klingler AI, Stevens WW, Peters AT, Hulse KE, Grammer LC, Schleimer RP, Welch KC, Smith SS, Sidle DM, Conley DB, Tan BK, Kern RC, Kato A. (2017). Proprotein convertases generate a highly functional heterodimeric form of thymic stromal lymphopoietin in humans. *J Allergy Clin Immunol*. 139(5):1559–1567.e8. doi 10.1016/j.jaci.2016.08.040.
25. Reche PA, Soumelis V, Gorman DM et al. (2001). Human thymic stromal lymphopoietin preferentially stimulates myeloid cells. *J Immunol*. 167(1): 336–343.
26. Salabert-Le Guen N, Hemont C, Delbove A, Poli C, Braudeau C, Fantou A et al. (2018). Thymic stromal lymphopoietin does not activate human basophils. *J Allergy Clin Immunol*. 141(4):1476–1479.e6. doi 10.1016/j.jaci.2017.11.012.
27. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, Yuan W, Edward G et al. (2002). Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol*. 3(7):673–680. doi 10.1038/ni805.
28. Varricchi G, Pecoraro A, Marone G, Criscuolo G, Spadaro G, Genovese A, Marone G. (2018). Thymic stromal lymphopoietin isoforms, inflammatory disorders, and cancer. *Front Immunol*. 9: 1595.
29. Ying S, O'Connor B, Ratoff J, Meng Q, Fang C, Cousins D, Zhang G, Gu S, Gao Z, Shamji B, Edwards MJ, Lee TH, Corrigan CJ. (2008). Expression and cellular provenance of thymic stromal lymphopoietin and chemokines in patients with severe asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Immunol*. 181(4):2790–2798.
30. Ying S, O'Connor B, Ratoff J, Meng Q, Mallett K et al. (2005). Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in asthmatic airways and correlates with expression of Th2-attracting chemokines and disease severity. *J Immunol*. 174(12):8183–8190.
31. Zhou B, Comeau MR, De Smedt T, Liggitt HD, Dahl ME et al. (2005). Thymic stromal lymphopoietin as a key initiator of allergic airway inflammation in mice. *Nat. Immunol*. 6(10):1047–1053. doi 10.1038/ni1247.

Сведения об авторах:

Клименко Виктория Анатольевна — д.мед.н., проф., зав. каф. пропедевтики педиатрии №2 Харьковского НМУ. Адрес: г. Харьков, просп. Науки, 4.

Кожина Ольга Сергеевна — аспирант каф. пропедевтики педиатрии №2 Харьковского НМУ. Адрес: г. Харьков, просп. Науки, 4.

Статья поступила в редакцию 21.05.2018 г., принята к печати 30.10.2018 г.

ВНИМАНИЕ!

Изменения в оформлении списка литературы

Согласно Приказу МОН Украины № 40 от 12.01.2017 г. «Об утверждении требований к оформлению диссертаций» вносятся изменения в оформление списка литературы в журнале. Теперь оформление осуществляется в соответствии со стилем АРА (American Psychological Association style), используемым в диссертационных работах.

Примеры оформления литературных источников

Журнальная публикация

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2005). Название статьи. Название журнала. 10(2); 3: 49-53.

Книга

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2006). Название книги. Город: Издательство: 256.

Глава в книге

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2006). Название раздела (главы). В кн. Автор книги. Название книги. Под ред.

Фамилия СС. Город: Издательство: 256.

Интернет-ресурс

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2006). Название статьи. Название журнала/книги (если есть). URL-адрес публикации.

Оформление литературы по новым требованиям повысит возможности поисковых ресурсов в интернете, и, как следствие, цитируемость авторов.