

УДК 616.248-036.1-07-053.2:575.21

С.І. Тарнавська, Т.В. Донська, І.Д. Колісник*

ОСОБЛИВОСТІ АТОПІЧНОГО СТАТУСУ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ЗАЛЕЖНО ВІД ЗАПАЛЬНИХ ПАТЕРНІВ КРОВІ

Вищий державний навчальний заклад

Резюме. Проведення комплексного клінічно-параклінічного обстеження 120 дітей, хворих на бронхіальну астму, дозволило встановити, що наявність гіпергранулоцитарного запального патерну крові підвищувало шанси наявності atopічної реактивності за показниками шкірного алерготестування у 5-9 разів, підвищення вмісту інтерлейкіну-5 у крові (понад 16,8 пг/мл) – у 6,1 раза, виявити вірогідні кореляційні зв'язки вмісту загального імуноглобуліну Е у сироватці крові з клінічними показниками тяжкості перебігу хвороби ($r=0,9$;

$p<0,05$) за гіпергранулоцитарного фенотипу. Нейтрофільний фенотип бронхіальної астми характеризувався підвищенням шансів підвищеного вмісту інтерлейкіну-8 у крові (понад 10 пг/мл) щодо гіпогранулоцитарного фенотипу хвороби в 3,5 раза. Гіпогранулоцитарний фенотип астми асоціював із найнижчими показниками atopічної реактивності організму.

Ключові слова: астма, діти, atopія, запальний патерн крові.

Вступ. Наразі увага багатьох науковців акцентована на дослідженні запальних фенотипів бронхіальної астми (БА) [2]. Водночас оцінка особливостей запалення дихальних шляхів за показниками цитологічного складу мокротиння або дослідження бронхоальвеолярного лаважу в педіатричній практиці є досить складним та трудомістким процесом, внаслідок утруднень при заборі матеріалу в дітей [1]. Окрім того, показники цитологічного дослідження мокротиння не є сталими, вони залежать від впливу зовнішніх чинників, поллютантів, вірусних та бактеріальних агентів тощо.

Особливий інтерес викликає розподіл запальних фенотипів БА за показниками вмісту гранулоцитів у периферичній крові, запропонований рядом дослідників [5]. Даний підхід є цілком виправданим, оскільки формування запального процесу дихальних шляхів відбувається за рахунок міграції гранулоцитів периферичної крові. Проте кореляції між маркерами запалення - еозинофілами та нейтрофілами в індукованому мокротинні та вмістом даних гранулоцитів у периферичній крові маловивчені, хоча відомо, що морфофункціональні характеристики еозинофілів бронхів та крові збігаються [6]. Найбільш дискусійним виявилось питання щодо ототожнення термінів «еозинофільна», за типом запальної відповіді бронхів, і atopічна/алергічна бронхіальна астма, та «нееозинофільна/нейтрофільна» астма із неатопічною/неалергічною [3, 4].

Оскільки в клінічній практиці визначення запальних фенотипів астми за вмістом циркулюючих гранулоцитів у периферичній крові є більш доступним методом, вважали доцільним оцінити показники atopічної реактивності в дітей, хворих на БА, залежно від запальних патернів крові для уточнення фенотипових особливостей перебігу захворювання.

Мета роботи. З метою оптимізації комплексного лікування дітей, хворих на бронхіальну астму, ретроспективно дослідити маркери atopії залежно від запальних патернів крові.

Матеріал і методи. Для досягнення поставленої мети проведено комплексне клінічно-імунологічне обстеження I-II рівня 120 дітей, хворих на БА. Вивчалися показники клітинного та гуморального імунітету, вміст у периферичній крові Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій, а в сироватці крові – рівень імуноглобулінів класів А, М, G, Е загального та інтерлейкіну-4, -5, -8. Усім дітям проводили оцінку шкірної чутливості негайного типу до побутових, харчових, епідермальних та пилоквих алергенів.

Залежно від вмісту гранулоцитів крові сформовані чотири клінічні групи. Першу (I) групу становили 34 дитини, які хворіють на БА із гіпогранулоцитарним патерном запалення (вміст еозинофілів крові < 250 клітин/мм³ та нейтрофілів < 5000 клітин/мм³) (середній вік – $13,7\pm 2,6$ року, частка хлопчиків – 64,7%), до II групи увійшли 60 дітей, хворих на БА з переважно еозинофільним патерном периферичної крові (вміст еозинофілів ≥ 250 клітин/мм³) (середній вік – $12,8\pm 2,9$ року, частка хлопчиків – 70,0 %), до III групи увійшли 14 дітей із нейтрофільним патерном (вміст нейтрофілів ≥ 5000 клітин/мм³) (середній вік – $12,6\pm 2,7$ року, частка хлопчиків – 64,3 %), до IV групи увійшли 12 дітей з гіпергранулоцитарним патерном запальної відповіді (вміст еозинофілів крові ≥ 250 клітин/мм³ та нейтрофілів ≥ 5000 клітин/мм³) (середній вік – $14,9\pm 1,9$ року; частка хлопчиків – 58,3 %. За основними клінічними характеристиками групи спостереження були зіставлюваними.

Одержані результати дослідження аналізували з позицій біостатистики та клінічної епідеміології за допомогою комп'ютерних пакетів "Statistica7" StatSoft Inc. та Excel XP для Windows, різницю показників вважали статистично значимою за $p<0,05$. З позицій клінічної епідеміології визначали відносний ризик (ВР) та співвідношення шансів (СШ) розвитку певної події. Відбір та обстеження пацієнтів відповідали принципам біомедичної етики в педіатрії.

Результати дослідження та їх обговорення. В результаті проведених досліджень встановлено, що виразна чутливість до побутових алергенів відзначалась у хворих II, III та IV груп, показники якої вірогідно перевищували результати вказаних проб у пацієнтів із гіпогранулоцитарним патерном крові (табл. 1).

Водночас найвищими виявилися показники шкірної гіперчутливості до небактеріальних алергенів у дітей, хворих на БА із гіпергранулоцитарним запальним патерном крові, оскільки за розмірами папули шкірної реакції на побутові алергени вони вірогідно перевищували результати пацієнтів I групи, за чутливістю до епідермальних алергенів – були вірогідно вищими за показники хворих із еозинофільним фенотипом БА, а за результатами вивчення шкірної гіперчутливості до пилоквих алергенів – вірогідно виразнішими за відповідні результати в пацієнтів із гіпогранулоцитарним та нейтрофільним фенотипами БА.

Показники ризику реєстрації виразної шкірної гіперчутливості в дітей, хворих на БА із гіпергранулоцитарним фенотипом порівняно до інших груп спостереження представлені в таблиці 2.

Таким чином, незважаючи на повідомлення щодо асоціації еозинофільного фенотипу астми з виразною шкірною гіперчутливістю до алергенів та підвищенням імуноглобуліну Е в сироватці крові [6], наявність гіпергранулоцитарного запального патерну крові підвищує шанси реєстрації шкірної atopічної реактивності у 5-9 разів.

Виходячи з отриманих даних, нами проаналізовано вміст у сироватці крові основних маркерів запалення – інтерлейкіну-4,-5,-8 та загального імуноглобуліну Е у пацієнтів груп спостереження (табл. 3).

Отримані результати продемонстрували, що в представників IV клінічної групи вміст загального імуноглобуліну Е у сироватці крові був у 1,6 раза вищий, ніж у дітей із гіпогранулоцитарним та нейтрофільним запальним фенотипом, та в 1,2 раза вищим порівняно з пацієнтами з еозинофільною БА, що узгоджується з результатами шкірного алерготестування даної когорти дітей.

Поряд із цим встановлено, що у хворих із наявністю гіпергранулоцитарного запального патерну крові показники вмісту загального імуноглобуліну Е у сироватці крові вірогідно корелюють із клінічними показниками тяжкості перебігу хвороби (зокрема з денними симптомами, частотою застосування β_2 -агоністів, обмеженістю фізичної активності: $r=0,9$; $p<0,05$). У представників I та II клінічних груп дані зв'язки виявилися слабшими: за наявності еозинофільного фенотипу – помірно корелювали з тяжкістю нападу ($r=0,5$; $p<0,05$), частотою застосування β_2 -агоністів ($r=0,4$; $p<0,05$) та показниками лабільності бронхів ($r=0,4$; $p<0,05$); у пацієнтів із гіпогранулоцитарним фенотипом – з обмеженням фізичної активності хворих ($r=0,5$; $p<0,05$). Проте за наявності нейтрофільного фенотипу астми відповідних зв'язків між концентрацією загального імуноглобуліну Е у сироватці крові та кліні-

Таблиця 1

Показники шкірної гіперчутливості до небактеріальних алергенів у дітей груп спостереження, мм

Клінічні групи	Розмір папули шкірної реакції, мм		
	побутові	епідермальні	пилкові
I група	13,7±1,4	13,7±1,5	8,4±1,9
II група	17,8±1,0	13,9±0,8	10,6±1,2
III група	20,3±2,7	13,7±1,2	9,2±1,7
IV група	19,6±2,1	22,6±7,2	17,0±2,7
P	I:II,III,IV <0,05	II:IV <0,05	I,III:IV <0,05

Таблиця 2

Показники ризику розвитку шкірної гіперчутливості негайного типу до небактеріальних алергенів у дітей із гіпергранулоцитарним запальним фенотипом

Показники	Показники ризику	
	Відносний ризик, (95 %ДІ)	Співвідношення шансів, (95 %ДІ)
Порівняно з гіпогранулоцитарним фенотипом		
Побутові алергени (папула>13,7 мм)	1,6 (0,9-2,6)	5,6 (2,7-11,4)
Пилкові алергени (папула>10 мм)	4,5(3,4-5,9)	9,6 (4,8-19,5)
Порівняно з еозинофільним фенотипом		
Епідермальні алергени (папула>13,9 мм)	1,7(1,3-2,4)	2,8(1,6-5,2)

Таблиця 3

Показники вмісту окремих цитокінів у сироватці крові дітей груп спостереження

Клінічні групи	Показники			
	Ig E МО/мл	IL-4 пг/мл	IL-5 пг/мл	IL-8 пг/мл
I група	568	9,8	6,8	5,1
II група	737	11,1	16,8	8,8
III група	571	5,9	9,8	17,9
IV група	887	10,5	44,5	10,7
P	>0,05	II,IV:III <0,05	I,III:II,IV <0,05	I, II:III <0,05

чно-параклінічними показниками тяжкості не встановлено, що, в цілому, збігається з даними літератури [7].

Наявність нейтрофільної моделі астми, окрім помірної виразності шкірної гіперчутливості до епідермальних та пилоквих алергенів та відносно меншого вмісту загального імуноглобуліну Е у сироватці крові, характеризувалася втричі вищим вмістом інтерлейкіну-8 у крові порівняно до представників I групи, вдвічі – відносно еозинофільного фенотипу, та в 1,6 раза вищим порівняно із гіпергранулоцитарним фенотипом БА. Показники ризику реєстрації підвищення інтерлейкіну – 8 у крові (>10,0 пг/мл) за наявності нейтрофільного фенотипу астми порівняно до гіпогранулоцитарного фенотипу хвороби дорівнювали: відносний ризик – 2,3 (95 %ДІ: 1,7-2,9) при співвідношенні шансів – 3,5 (95 %ДІ: 1,9-6,6).

Водночас показники вмісту інтерлейкінів-4,-5 виявилися вірогідно вищими у преставників II та IV клінічних груп порівняно до нейтрофільного фенотипу астми та хворих із гіпогранулоцитарним запальним патерном крові.

Проте в дітей із гіпергранулоцитарним фенотипом астми вміст інтерлейкіну-5 виявився найвищим та вдвічі вищим, ніж у хворих з еозинофільною БА. Показники ризику реєстрації підвищення сироваткового вмісту інтерлейкіну – 5 (>16,8 пг/мл) за наявності гіпергранулоцитарного запального патерну крові порівняно до еозинофільного фенотипу хвороби дорівнювали: відносний ризик – 3,5 (95 %ДІ: 2,7-4,6) при співвідношенні шансів – 6,1 (95 %ДІ: 3,1-12,2). Підтверджували залучення інтерлейкіну -5 до розвитку запалення дихальних шляхів у дітей із гіпергранулоцитарним фенотипом астми його міцні вірогідні кореляційні зв'язки з показниками лабільності бронхів ($r=0,9$; $p<0,05$).

Узагальнюючи наведене вище, слід відзначити, що найвиразніші ознаки atopічної реактивності за показниками шкірної гіперчутливості до небактеріальних алергенів, підвищенням вмісту в сироватці крові загального імуноглобуліну Е, інтерлейкінів-4,5 притаманні дітям, хворим на БА за наявності гіпергранулоцитарного запального патерну крові, та дещо менш виразними – за еозинофільного фенотипу БА. Нейтрофільна модель БА характеризувалася переважно зростанням концентрації інтерлейкіну-8 у сироватці крові та помірними ознаками atopії. Наявність гіпо-

ранулоцитарного запального патерну крові в дітей, хворих на БА, асоціювала з найнижчими результатами шкірного алерготестування, вмісту загального імуноглобуліну Е, інтерлейкінів-4,5 у сироватці крові.

Висновки

1. У дітей, хворих на бронхіальну астму, наявність гіпергранулоцитарного запального патерну крові підвищує шанси розвитку шкірної гіперчутливості до небактеріальних алергенів у 5-9 разів.

2. За наявності гіпергранулоцитарного фенотипу астми показники вмісту загального імуноглобуліну Е у сироватці крові вірогідно корелювали з клінічними показниками тяжкості перебігу хвороби ($r=0,9$; $p<0,05$).

3. Показники ризику реєстрації підвищення інтерлейкіну – 5 у сироватці крові (>16,8 пг/мл) за наявності гіпергранулоцитарного запального патерну крові порівняно до еозинофільного фенотипу хвороби дорівнювали: відносний ризик – 3,5 (95 %ДІ: 2,7-4,6) при співвідношенні шансів – 6,1 (95 %ДІ: 3,1-12,2).

4. Наявність нейтрофільного фенотипу астми асоціювала з помірними результатами шкірного алерготестування, відносно меншого вмісту загального імуноглобуліну Е у сироватці крові, підвищенням шансів реєстрації інтерлейкіну-8 у крові понад 10 пг/мл порівняно до пацієнтів із гіпогранулоцитарним фенотипом хвороби в 3,5 раза.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження полягають у вивченні генетичних маркерів несприятливого перебігу бронхіальної астми за різних фенотипів захворювання для оптимізації індивідуальної контрольованої терапії захворювання.

Література

1. Безруков Л.О. Порівняльний аналіз цитологічного складу мокротиння школярів, хворих на бронхіальну астму, при еозинофільному та нейтрофільному характері запалення дихальних шляхів / Л.О. Безруков, О.К. Колоскова, С.П. Ортеменка // Здоров'я ребенка. – 2012. – № 2 (37). – С. 28-30.
2. Уманець Т.Р. Сучасна концепція фенотипування бронхіальної астми / Т.Р. Уманець, В.Ф. Лапшин // Здоров'я України. – 2014. – № 1 (28). – С. 52-54.
3. Pellaia G. Cellular mechanisms underlying eosinophilic and neutrophilic airway inflammation in asthma / G. Pellaia, A. Vatrella, M.T. Busceti // Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation. – 2015. – Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/879783>

4. Gibson P.G. Inflammatory phenotypes in adult asthma: clinical applications / P.G. Gibson // The Clinical Respiratory Journal. – 2009. – Vol. 3. – P. 198-206.
5. Heterogeneity of asthma according to systemic inflammatory pattern in children/ I.S.Sol, Y.H.Kim, H.S.Lee [et al.]// Allergy Asthma Respir. Dis. – 2014. – Vol. 2, № 3. – P. 165-170.
6. Heterogeneity of asthma according to blood inflammatory patterns / R. Nadif, V. Siroux, M. P. Oryszczyn [et al.] // Thorax. – 2009. – Vol. 64. – P. 374-380.
7. Targeting neutrophilic inflammation in severe neutrophilic asthma: can we target the disease-relevant neutrophil phenotype? / P.L. Bruijnzeel, M. Uddin, L. Koenderman [et al.] / J. Leukoc. Biol. – 2015. – Vol. 4, № 2. – P. 98-104.

ОСОБЕННОСТИ АТОПИЧЕСКОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ СТРАДАЮЩИХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПАТТЕРНОВ КРОВИ

С.И. Тарнавская, Т.В. Донская, И.Д. Колесник

Резюме. Проведение комплексного клинико-параклинического обследования 120 детей, больных бронхиальной астмой, позволило установить, что наличие гипергранулоцитарного воспалительного паттерна крови повышало шансы наличия атопической реактивности по показателям кожного алерготестирования в 5-9 раз, повышения содержания интерлейкина-5 в крови (более 16,8 пг/мл) – в 6,1 раза. Обнаружены достоверные корреляционные связи содержания общего иммуноглобулина Е в сыворотке крови с клиническими показателями тяжести болезни ($r=0,9$; $p<0,05$) при гипергранулоцитарном фенотипе. Нейтрофильный фенотип бронхиальной астмы характеризовался повышением шансов повышенного содержания интерлейкина-8 в крови (более 10 пг/мл) в соотношении к гипогранулоцитарному фенотипу болезни в 3,5 раза. Гипогранулоцитарный фенотип астмы ассоциировал с самыми низкими показателями атопической реактивности организма.

Ключевые слова: астма, дети, атопия, воспалительный паттерн крови.

FEATURES OF THE ATOPIC STATUS IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA DEPENDING ON BLOOD INFLAMMATORY PATTERNS

*S.I. Tarnavska, T.V. Donska, I.D. Kolisnyk**

Abstract. It has been showed on the results of a complex clinical and immunological examination of 120 children with bronchial asthma, that presence of hypergranulocytic blood inflammatory pattern increased the chances of atopic skin reactivity by 5-9 times (according to result of skin allergic tests) and by 6,1 times of elevated ($>16,8$ pg/ml) serum content of interleukin-5. In children with hypergranulocytic asthma phenotype a statistically probable correlation of the serum total immunoglobulin E level with clinical symptoms of disease severity has been indicated ($r=0,9$; $p<0,05$).

Neutrophilic asthma phenotype had better odds (by 3,5 times) of elevated serum level of interleukin-8 (>10 pg/ml) in comparison to patients with hypogranulocytic asthma phenotype. The hypogranulocytic asthma phenotype was associated with the lowest rate of the atopy markers.

Key words: asthma, children, atopy, blood inflammatory pattern

Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi)
*CMI city polyclinic №3 (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Т.В. Сорокман

Buk. Med. Herald. – 2016. – Vol. 20, № 1 (77). – P. 166-169

Надійшла до редакції 25.01.2016 року