

УДК 616.248-053.6-055.1

ЩОДО ЗВ'ЯЗКУ ПОКАЗНИКІВ ЦИТОКІНОВОГО СТАТУСУ З ОКРЕМИМИ АНАМНЕСТИЧНИМИ ДАНИМИ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ПІДЛІТКІВ**Шахова О.О.***Буковинський державний медичний університет, кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, м. Чернівці*

РЕЗЮМЕ: для індивідуалізованого прогнозування бронхіальної астми в дітей вивчено особливості асоціації клінічно-анамнестичних даних із показниками цитокінового статусу та вмістом загального імуноглобуліну Е сироватки крові. Відзначено, що в підлітків, які знаходяться у стійкій ремісії бронхіальної астми, зберігаються ознаки латентної алергічної запальної відповіді організму, що проявляється підвищеним вмістом ІЛ-5 та ІgЕ.

Ключові слова: бронхіальна астма, підлітки, цитокіни.

Вступ. Бронхіальна астма (БА) відноситься до числа найбільш розповсюджених варіантів хронічної патології в усіх вікових групах. Бронхіальна гіперчутливість добре досліджена і вивчається у дитячій та дорослій популяціях пацієнтів, проте існує когорта хворих, котра постійно відчуває дефіцит уваги з боку дослідників та лікарів, – це хворі підлітки. Утруднення в діагностиці та моніторингу захворювання у підлітковому віці полягають у тому, що внаслідок фізіологічного зменшення синтезу ІgЕ та відповідних нейро-ендокринних перебудов у цей період, у хворих переважають легкі та інтермітуючі форми, внаслідок формування фізіологічної ремісії з повною оберненістю бронхіальної обструкції і нормальними показниками функції зовнішнього дихання. Разом із тим, є дослідження [3], котрі підкреслюють нестабільність перебігу БА у даній віковій групі хворих, відносну частоту нічних нападів і астматичних станів, високу роль неспецифічних чинників як тригерів захворювання, значну частку супутньої патології і шкідливих звичок. Водночас, усі дослідники однакові у тому, що раціональна протизапальна терапія у підлітків виглядає проблемною та повсякчас є неадекватною. Адже навіть за умов клінічного благополуччя та зникненні симптомів БА, функція легень залишається зміненою, зберігається кашель та гіперреактивність бронхів, що в подальшому призводить до відновлення симптомів у дорослому віці [9]. І, хоча асоціація між БА і atopією встановлена і добре відома, проте достеменні зв'язки між цими двома станами не з'ясовані і повною мірою не визначені [6]. Показано, що прогноз астми залежить від частоти симптомів у підлітковому віці та розподіляється таким чином: 73% пацієнтів, у яких у 14-річному віці траплялися рідкісні симптоми БА, у подальшому їх не відчували взагалі, обох оцінювали як незначно виражені, а 68% хворих підлітків із частими нападами БА у 14-річному віці мали гірший прогноз [5]. У 49% дівчат у періоді статевого дозрівання відбувалося погіршення контролюваності БА, а у 84% хлопців, натомість, покращення. Разом із тим, слід наголосити на тому, що летальність підлітків, пов'язана з

БА, у підлітків віком 10-14 років утричі, а у 15-19 років – у 6 разів більша за таку в дітей віком 5-9 років [1]. Таким чином, наразі залишається невирішеною ціла низка питань щодо особливостей перебігу та прогнозу БА у підлітковому віці.

Мета дослідження. Вивчити особливості асоціації клінічно-анамнестичних даних із показниками цитокінового статусу та вмістом загального імуноглобуліну Е сироватки крові в підлітків, хворих на бронхіальну астму, в періоді ремісії.

Матеріали та методи. В умовах пульмоалергологічного відділення ОДКЛ м. Чернівці з дотриманням принципів біоетики проведено комплексне обстеження 103 хворих на БА підлітків, середній вік яких становив $14,3 \pm 0,2$ року, а тривалість захворювання – $8,0 \pm 0,4$ року. Хлопчиків серед обстежених було 76,7%, а 23,3% хворих становили дівчатка, що, мабуть, відображувало структуру пацієнтів, скерованих військкоматами на стаціонарне комплексне обстеження та освідчення. Майже навпіл поділялася когорта обстежених хворих за місцем проживання: 53,4% хворих мешкали у сільській місцевості, а решта 46,6% – у містах і поселеннях міського типу.

Перебіг захворювання характеризувався необхідністю в госпіталізації, яка в середньому становила $1,6 \pm 0,09$ випадку на рік, що свідчило про задовільний контроль захворювання.

Усім дітям проведено комплексне клінічно-інструментальне дослідження, яке доповнювали вивченням вмісту у сироватці крові цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-8, пкг/мл), а також загального ІgЕ (МО/мл) методом імуноферментного аналізу.

Отримані результати дослідження аналізувалися за допомогою пакету програм "STATISTICA 7.0" StatSoft Inc. та Excel XP для Windows для персонального комп'ютера з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення. Для оцінки взаємного впливу основних чинників розвитку бронхіальної астми, тяжкості перебігу захворювання та його прогнозу використовували кореляційний аналіз.

Результати досліджень та їх обговорення. Установлено, що на змішану астму страждали

42,7% обстежених підлітків, а на atopічну – 57,3% хворих, причому серед хлопчиків такий розподіл виявився наступним: 43,0% і 57%, відповідно, а серед дівчат – 41,7% та 58,3% відповідно ($P>0,05$). Це не збіглося з даними інших науковців [1] і відображувало, напевно, обмеженість традиційних клінічно-функціональних підходів у діагностиці БА. Про це свідчила також відсутність узгодженості даних щодо частоти розподілу різних форм тяжкості захворювання в обстежених дітей із даними наукових першоджерел. Так, інтермітуючий перебіг БА мали 14,6% дітей, персистуючий легкий – 10,7%, середньо-тяжкий – 38,8%, і тяжке персистування астми спостерігалось у 35,9% хворих підлітків.

До анамнестичних особливостей обстежених пацієнтів слід, на нашу думку, віднести той факт, що більше половини з них (61,2%) у періоді раннього дитинства не мали клінічних ознак аномалій конституції, у третини хворих (32,0%) ці ознаки спостерігали упродовж першого року життя і лише у 6,8% ці зміни тривали довше. Таким чином, фенотипові ознаки алергічного та/або ексудативно-катарального діатезу в немовлят раннього віку не можуть розцінюватися як прогностичні чинники перебігу БА у підлітковому віці. Ці результати узгоджувалися із вказівками особистого алергологічного анамнезу, який не був обтяженим на алергічні реакції у 63,1% підлітків, а також сімейного алергологічного анамнезу, який у 40,8% хворих був не обтяженим.

На штучному вигодовуванні від народження перебували 14,6% хворих, а тривалість природного менше 3 місяців траплялася в 37,9% спостережень. Тривалість природного вигодовування до 6 місяців життя мала місце у 9,7% підлітків, до 1 року – у 20,4%, а більше 1 року – у 17,5% хворих. Отже, і за характером вигодовування не вдалося встановити переконливих чинників ризику персистування ознак БА у підлітковому віці.

Частота загострень захворювання в підлітковому віці корелювала з чинником урбанізації ($r=0,4$), тяжкістю захворювання ($r=0,5$) і кратністю госпіталізацій останнім часом ($r=0,7$), а також наявністю полівалентної алергії ($r=0,4$) та відсутністю щеплень ($r=0,2$).

Показники середнього вмісту загального IgE сироватки крові в обстежених підлітків становили $479,9\pm 34,7$ МО/мл (при нормі виробника 120-258 МО/мл) і, мабуть, відображували стан нестійкої

ремісії у переважної більшості пацієнтів. Встановлені кореляційні зв'язки вмісту загального IgE зі штучним характером вигодовування і кількістю ліжко-днів, проведених хворими у стаціонарі ($r=0,2$), клінічною виразністю бронхообструктивного синдрому ($r=0,5$) і показниками об'єму форсованого видиху за 1 секунду ($r=-0,3$). Останні закономірності, мабуть, відображували процес ремоделювання бронхів у підлітків з atopією, навіть за відсутності клінічних ознак алергічного запалення дихальних шляхів [7].

Також відзначено й деякі зміни вмісту інтерлейкінів-4 і -5, які тісно пов'язані з функціонуванням IgE. Так, установлені показники вмісту IL-4 в обстежених підлітків у середньому сягали $3,98\pm 0,4$ пкг/мл (при нормі виробника від 0 до 4 пкг/мл), а IL-5 – $8,5\pm 2,1$ пкг/мл (норма виробника – 0-5 пкг/мл). Враховуючи роль вивчених цитокінів у реалізації алергічних реакцій (IL-4 є необхідним для синтезу IgE, а IL-5, у свою чергу, впливає на диференціювання еозинофілів) [2], виявлені зміни розцінювали як ознаку збереження ознак сенсibiliзації у обстежених підлітків. Дане припущення підтвердили виявлені кореляційні зв'язки вмісту IL-4 та продуктів метаболізму монооксиду нітрогену у видихуваному повітрі пацієнтів ($r=0,4$), а також тяжкості перебігу БА ($r=0,5$). Такими, що потребують подальшого вивчення, виявилися асоціації вмісту проалергенного цитокіну – IL-5 – із частотою симптомів гострих респіраторних захворювань ($r=0,3$) та обтяженим алергологічною патологією сімейним анамнезом ($r=-0,4$).

Разом із тим, вміст прозапального IL-8 в обстежених підлітків становив у середньому $7,0\pm 0,3$ пкг/мл (при нормі виробника від 0 до 10 пкг/мл), що, у свою чергу, свідчило про відсутність вираженого запального процесу в організмі обстежених дітей.

Спираючись на дані літератури щодо прогностичної значущості частоти загострень БА для подальшого прогнозу, обстежені діти розподілені на три групи: першу (I) сформували 35 дітей без загострень БА за останній рік, другу (II) – 52 однолітки, що відмічали 1 загострення на рік, а решта (16 підлітків), які сформували III групу, – більше 2 епізодів бронхіальної обструкції на рік. У таблиці наведені показники вмісту основних цитокінів та загального IgE у сироватці крові обстежених дітей груп порівняння.

Таблиця

Вміст окремих цитокінів та IgE у сироватці крові ($M\pm m$)

Групи дітей	Кількість хворих	IL-4 (пкг/мл)	IL-5 (пкг/мл)	IL-8 (пкг/мл)	IgE загальний (МО/мл)
I група	35	$3,1\pm 0,7$	$8,4\pm 4,1$	$7,0\pm 0,3$	$483,3\pm 53,9$
II група	52	$4,5\pm 0,2$	$9,3\pm 2,9$	$7,3\pm 0,5$	$488,4\pm 55,7$
III група	16	$4,5\pm 0,3$	$5,8\pm 1,3$	$6,4\pm 0,2$	$445,5\pm 68,2$
P, НВ – немає відмінностей		I:II, III < 0,05	НВ	II:III < 0,05	НВ

Отримані дані свідчать про те, що у хворих на БА підлітків у стані стійкої клінічної ремісії зберігаються ознаки гіперпродукції ІЛ-5 та ІgЕ. У хлопчиків встановлено вірогідний кореляційний зв'язок рівня ІЛ-8 зі статтю ($r=0,4$), віком ($r=0,3$), що у прогностичному плані може свідчити про можливість посилення гіперреактивності бронхів по мірі дорослішання хворих. Особливо цьому сприятимуть, напевне, епізоди респіраторних інфекцій, частота яких вірогідно корелювала з рівнем ІЛ-5, який був найнижчим у хворих із частими загостреннями. Особливості розподілу рівня ІЛ-4 у групах порівняння відображували групоформувальний принцип та, водночас, свідчили про недостатню ефективність стандартної протизапальної терапії БА, яку отримували діти з частими епізодами бронхообструктивного синдрому.

ЛІТЕРАТУРА

1. Горячкина Л.А. Особенности бронхиальной астмы у подростков мужского пола / Л.А. Горячкина, Н.М. Ненашева, М.Ч. Тотикова [и др.] // Пульмонология. — 2008. — № 2. — С. 15—19.
2. Мордвинов В.А. Цитокины: биологические свойства и регуляция экспрессии гена интерлейкина-5 человека / В.А. Мордвинов, Д.П. Фурман // Вестник ВОГиС. — 2009. — Т. 13, № 1. — С. 53—67.
3. Прилуцкий А.С. Уровни иммуноглобулина Е в сыворотке крови здоровых лиц различного возраста и больных отдельными заболеваниями / А.С. Прилуцкий, Э.А. Майлян, В.В. Коваленко [и др.] // Здоровье ребенка. — 2006. — № 2 (2). — С. 54—56.
4. Речкина Е.А. Современные подходы к диагностике и лечению бронхиальной астмы у подростков / Е.А. Речкина // Здоров'я України. — 2008. — № 16 / 1. — С. 60—62.
5. Kelly W.J.W. Childhood asthma in adult life: A further study at 28 years of age / W.J.W. Kelly, I. Hudson, P.D. Phelan [et al.] // Br. Med. J. — 2007. — 294. — P. 1059—1065.
6. Kurukulaaratchy R.J. Characterization of atopic and non-atopic wheeze in 10 year old children // R.J. Kurukulaaratchy, M. Fenn, S. Matthews [et al.] // Thorax. — 2004. — Vol. 59. — P. 563—568.
7. Macleod K.A. Ventilation heterogeneity in children with normal spirometry indicates residual airways disease / K.A. Macleod, A.R. Horsley, N.J. Bell [et al.] // Thorax. — 2009. — Vol. 64. — P. 33—37.
8. Price J.F. Issues in adolescent asthma: what are the needs? / J.F. Price // Thorax. — 2006. — Vol. 51 (suppl. 1). — P. 13—170.
9. Toorn L.M.D. Airway inflammation is present during clinical remission of atopic asthma // L.M.D. Toorn, S.E. Overbeek, J.C. Jongste [et al.] // Am J. Respir. Crit. Care Med. — 2001. — Vol. 164. — P. 2107—2113.

SUMMARY

FOR RELATION BETWEEN CYTOKIN STATUS AND SOME AMNESTIK DATA IN PATIENT ADOLESCEDNTS WITH BRONHIAL ASTHMA

Shakhova O.O.

There were investigate the peculiarities of clinical – anamnesis data association with cytokine status indices and amount of total serum immunoglobulin E for individualized prediction of bronchial asthma in children. Was noted the save of latent allergic inflammatory response signs and some increased content of IL-5 and IgE in adolescents with stable remission of bronchial asthma.

Key words: bronchial asthma, adolescents, cytokine

Висновки. 1. На підставі одержаних даних можна припустити, що в підлітків, які знаходяться у стійкій ремісії бронхіальної астми, зберігаються ознаки латентної алергічної запальної відповіді організму, що проявляється підвищенням вмістом у сироватці крові ІЛ-5 та ІgЕ.

2. Тяжкість перебігу бронхіальної астми у підлітковому віці корелює з частотою загострень захворювання ($r=0,5$), кратністю госпіталізації за рік ($r=0,7$) та вмістом ІЛ-4 та ІgЕ ($r=0,5$).

Перспективи подальших досліджень полягають у проведенні багатофакторного аналізу результатів комплексного клінічно-параклінічного обстеження підлітків, хворих на бронхіальну астму, в періоді ремісії.