

С. М. Недельська, К. В. Раскіна, Н. М. Марчук

ОЦІНКА АКТИВНОСТІ АЛЕРГІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ У ДІТЕЙ ІЗ БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: бронхіальна астма, діти 6–7 років, активність запалення, базисне лікування.

Описали вивчення активності запалення у дітей із бронхіальною астмою шляхом визначення рівнів загального IgE, еозинофільного катіонного білка, ICAM-1, лейкотрієнів ($C_4/D_4/E_4$).

Оценка активности аллергического воспаления и его коррекция у детей с бронхиальной астмой

С. Н. Недельская, Е. В. Раскина, Н. Н. Марчук

Описано изучение активности воспаления у детей с бронхиальной астмой путем определения уровней общего IgE, эозинофильного катіонного белка, ICAM-1, лейкотриєнов ($C_4/D_4/E_4$).

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети 6–7 лет, активность воспаления, базисное лечение.**Assess of allergy inflammation and its correction in children with asthma**

S. N. Nedelskaya, K. V. Raskina, N. N. Marchuk

The study of the activity of inflammation in children with asthma by determining the levels of total IgE, eosinophilic cationic protein, ICAM-1, leukotrienes ($C_4/D_4/E_4$) is described.

Key words: bronchial asthma, children of 6-7 years, activity of inflammation, basic treatment.

Вчення про біомаркери – новий перспективний напрям у медицині останніх років. За визначенням Національної медичної бібліотеки США (1996), біологічні маркери – це кількісно визначені біологічні параметри, що як індикатори показують стан здоров'я, ризик захворювання, ефекти довілля, діагностику захворювання, метаболічні процеси, епідеміологію тощо.

Прогрес у вивченні бронхіальної астми (БА) засвідчив: морфологічною основою бронхіальної гіперреактивності є алергічне (неінфекційне) хронічне запалення дихальних шляхів [1–3]. Незважаючи на певні успіхи сучасної алергології у вивченні клініко-морфологічної сутності запального процесу при БА та визнання двох рівноправних патогенетичних механізмів розвитку бронхіальної астми (лейкотрієн- і стероїдозалежного), деякі питання механізмів персистенції запалення дихальних шляхів і критеріїв призначення протизапальної терапії та її ефективності залишаються недостатньо вивченими [4]. Мінімальне персистуюче запалення дихальних шляхів характеризується інфільтрацією тканин запальними клітинами (еозинофілами та нейтрофілами), а також експресією міжклітинних молекул адгезії (ICAM-1) [5]. Це обґрунтовує можливість використання рівня ICAM-1 як маркера активності алергічного запалення при бронхіальній астмі у дітей [6]. Відомо, що цистеїнові лейкотрієни ($C_4/D_4/E_4$) відіграють суттєву роль у патогенезі БА [7,8]. Встановлено, що лейкотрієни мають у тисячу разів сильніший констрикторний вплив на гладенькі м'язи дихальних шляхів порівнюючи з гістаміном і викликають ефекти, властиві БА (набряк, гіперсекреція слизу, клітинна інфільтрація стінки бронхів і легень) [9,10].

Отже, вимірювання біомаркерів алергічного запалення дозволить чітко виділити не лише фенотипи, але й ендотипи бронхіальної астми, спрогнозувати перебіг захворювання та розробити індивідуальний патогенетично обґрунтований підхід до лікувальної тактики.

МЕТА РОБОТИ

Удосконалити ранню діагностику легкої персистуючої бронхіальної астми у дітей 6–7 років і розробити диференційну програму її протизапальної терапії шляхом вивчення особливостей запального процесу.

ПАЦІЄНТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження виконали на базі алергологічного відділення Запорізької міської багатопрофільної дитячої лікарні №5. Під спостереженням перебували 120 дітей 6–7 років з уперше діагностованою легкою персистуючою бронхіальною астмою (середній вік – $6,4 \pm 0,04$ років) і 13 практично здорових дітей (середній вік – $6,4 \pm 0,1$), які дали інформовану згоду на участь у дослідженні. Діагноз бронхіальної астми встановлювали згідно з протоколами МОЗ України № 128 від 19.03.2007, критеріями «Глобальна стратегія лікування і профілактики бронхіальної астми» (GINA, 2010). Як протизапальне базисне лікування випадковим чином половині дітей призначали антилейкотрієновий препарат (монтелукаст), а іншій половині – низькі дози інгаляційних глюкокортикостероїдів (іГКС). За результатами оцінки контролю захворювання через 1 місяць сформували 3 групи хворих: першу становили 53 дитини, у них ефективним був монтелукаст, другу – 38 дітей, які досягли контролю за допомогою іГКС, третю – 29 осіб, які потребували тільки комбінованого прийому протизапальних препаратів (монтелукаст та іГКС).

Обстеження включало загальноклінічні (збір анамнезу, фізикальне обстеження), інструментальні (спірографія з бронхолітичним тестом) методи обстеження, визначення рівнів загального IgE та еозинофільного катіонного білка (ЕКБ) на автоматичному аналізаторі IMMULITE 2000, імуноглобулінів основних класів А, М, G методом преципітації в агарі, а також CD-типування лімфоцитів методом прямого розеткуотворювання, визначення рівнів цистеїнових лейкотрієнів $C_4/D_4/E_4$ (діагностичний набір «Neogen» виробництва фірми BCM Diagnostics, США і Enzo LifeScience, США) та



рівнів міжклітинної молекули адгезії ICAM-1 (діагностичний набір виробництва фірми Bender Medsystems, Австрія) у сироватці крові на аналізаторі-фотометрі імуноферментному «Sirio-S» (Італія).

Математичний аналіз і статистичну обробку даних виконали із використанням ліцензійного пакета програм Statistica for Windows 6.1.ru (StatSoft, США), серійний номер AXXR712D833214SAN5.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час аналізу анамнезу, клінічної картини уточнили фактори ризику, сенсibilізації, тригерні чинники. У дітей зазначеного віку найчастіше виявляли atopічну форму бронхіальної астми, що проявлялась у підвищеному рівні загального IgE в усіх групах дітей більш ніж у 9 разів щодо вікових норм (рис. 1).

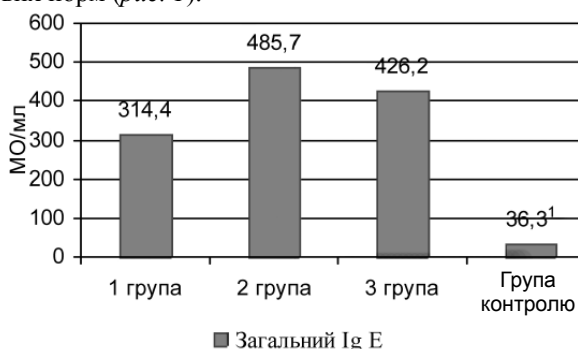


Рис. 1. Концентрація загального IgE (МО/мл) у сироватці дітей, які хворі на БА.

Примітка: ¹ – позначення достовірності відмінностей ($p < 0,001$) між групами хворих дітей і групою контролю.

Слід відзначити, що 20% дітей мали нормальні рівні загального IgE у порівнянні з референтними значеннями, і 10% з них належали до 1 групи.

Вміст ЕКБ у хворих дітей був достовірно ($p < 0,05$) вищим незалежно від виду ефективної терапії в порівнянні з показником групи контролю ($19,4 \pm 3,6$ нг/мл). Крім того, рівень ЕКБ був достовірно вищим у 2 ($71,3 \pm 21,6$ нг/мл) і 3 ($82,3 \pm 24,0$ нг/мл) групах дітей із БА, яким для досягнення контролю над захворюванням був потрібен іГКС самостійно або в комбінації з монтелукастом, у порівнянні з 1 ($34,5 \pm 5,4$ нг/мл) групою дітей, які досягли контролю за допомогою тільки антилейкотрієнових засобів.

Оскільки у сучасній науковій літературі загальний IgE та еозинофільний катіонний білок розглядають як маркери ступеня активності запального процесу, їхні високі рівні у дітей 2 та 3 груп дозволяють розцінити запальний процес у дихальних шляхах як виразне алергічне запалення, а отже, ці хворі потребують призначення інгаляційних гормонів окремо або в комбінації з монтелукастом [4].

Встановили, що середній рівень молекули міжклітинної адгезії (sICAM-1) у сироватці крові у дітей із бронхіальною астмою до лікування ($830 [576-1134]$ пк/мл) був підвищеним майже в 4 рази в порівнянні з контрольною групою ($178 [138-228]$ пк/мл). Після лікування середній рівень sICAM-1 у пацієнтів зменшувався ($812 [600-1114]$ пк/мл),

але залишався значно вищим, ніж у групі контролю ($p < 0,05$). Кореляційний аналіз засвідчив: між рівнями серомукоїдів ($R = 0,35$, $p = 0,04$), еозинофільного катіонного білка ($R = 0,34$, $p = 0,02$) та молекули міжклітинної адгезії виявлені позитивні кореляційні зв'язки середньої сили, що показує значення sICAM-1 в активності та тяжкості перебігу хронічного запального процесу при бронхіальній астмі [6].

Середній рівень цистеїнових лейкотрієнів був достовірно ($p < 0,05$) вищим у дітей із бронхіальною астмою ($825,08 \pm 57,8$ пг/мл) у порівнянні з групою контролю ($396,7 \pm 47,3$ пг/мл). Про протизапальний ефект базисної терапії у хворих свідчила динаміка рівнів лейкотрієнів до її початку в порівнянні з даними після лікування ($377,5 \pm 19,6$ пг/мл), котрі достовірно знижувались і досягали нормативних показників. Значення лейкотрієнів у формуванні бронхіальної обструкції підтверджується наявністю негативної середньої сили кореляційної залежності показників функції зовнішнього дихання, зокрема ФЖЄЛ ($R = -0,38$, $p < 0,05$) і ПОШ ($R = -0,39$, $p < 0,05$) від сироваткового рівня лейкотрієнів [10]. Ступінь підвищення концентрації лейкотрієнів у крові залежав від активності запалення. Так, найвищі показники лейкотрієнів ($C_4/D_4/E_4$) виявили у дітей 3 групи ($1278,3 \pm 126,9$ пг/мл), які досягли контролю над бронхіальною астмою за допомогою комбінованого лікування (антилейкотрієни й інгаляційні гормони). Найнижчий рівень лейкотрієнів визначили у дітей 2 групи ($543,7 \pm 39,4$ пг/мл), які отримували інгаляційні гормони та досягали контролю захворювання, в порівнянні з 1 ($778,7 \pm 92,1$ пг/мл – діти, які отримували антилейкотрієнові препарати) та 3 групами (рис. 2).

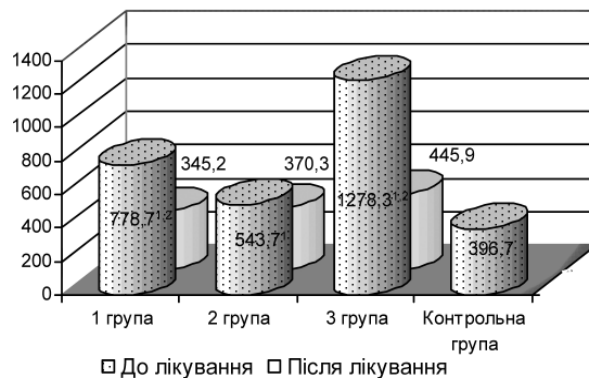


Рис. 2. Рівень лейкотрієнів ($C_4/D_4/E_4$) у сироватці крові в динаміці у дітей, які хворі на бронхіальну астму, залежно від виду ефективної протизапальної терапії.

Примітка: ¹ – достовірні відмінності між групою здорових дітей і хворими ($p < 0,05$); ² – достовірні відмінності між групами хворих дітей ($p < 0,05$).

Після лікування рівні лейкотрієнів у дітей 1-ї ($345,2 \pm 21,1$ пг/мл) та 2-ї груп ($370,3 \pm 38,4$) досягали значень групи здорових дітей ($396,7 \pm 47,3$ пг/мл), на відміну від 3-ї групи, рівень лейкотрієнів яких після лікування зменшився більше ніж удвічі, але був достовірно ($p < 0,05$) вищим ($445,9 \pm 50,08$ пг/мл), ніж у дітей контрольної групи, що підкреслює активність запалення та потребує тривалого базисного лікування.

Корелятивний аналіз засвідчив: у дітей 1-ї групи був



достовірний зворотний зв'язок середньої сили між рівнем лейкотриєнів у сироватці крові та ЕКБ ($R=-0,34$, $p=0,03$), загальним IgE ($R=-0,32$, $p=0,02$), еозинофілами ($R=-0,4$, $p=0,002$). Тільки у дітей 3-ї групи рівень лейкотриєнів $C_4/D_4/E_4$, який був достовірно вищим до та після лікування в порівнянні з іншими групами дітей, мав негативний кореляційний зв'язок із sICAM-1 ($R=-0,46$, $p=0,02$). При здійсненні розрахунку шансів ефективності базисної терапії при використанні монтелукасту, іГКС або комбінації цих препаратів встановили залежність від рівнів лейкотриєнів. Встановили, що при рівні лейкотриєнів ($C_4/D_4/E_4$) нижче 500 пг/мл, шанси досягти контролю над бронхіальною астмою за допомогою іГКС у 2,3 рази вище (ДІ: 1,1–5,2), ніж із монтелукастом. Якщо вміст цистеїнових лейкотриєнів коливалися від 500 до 1000 пг/мл, шанси досягти контролю над симптомами бронхіальної астми за допомогою монтелукаста був у 5,9 рази вищим, ніж з іГКС (ДІ: 2,01; 18,2). Діти, які мали рівень лейкотриєнів ($C_4/D_4/E_4$) вище за 1000 пг/мл, потребували комбінованого тривалого лікування (антилейкотрієновий препарат та іГКС).

ВИСНОВКИ

1. Імунологічні зміни у дітей 6–7 років із бронхіальною астмою, яку виявили вперше, мали різний ступінь активності персистуючого запалення, що підтримується за рахунок підвищення рівнів IgE, еозинофільного катіонного білка, молекули міжклітинної адгезії (sICAM-1) майже в 4 рази, цистеїнових лейкотриєнів ($C_4/D_4/E_4$) ($825,08 \pm 57,8$ пг/мл проти $396,7 \pm 47,3$ пг/мл групи контролю).

2. Антилейкотрієнові препарати як монотерапія показані дітям 6–7 років із легкою персистуючою бронхіальною астмою при нестерпності нестероїдних препаратів, реакції на фізичне навантаження та рівнях лейкотриєнів від 500 до 1000 пг/мл (СШ=5,9; 95% ДІ: [2,01; 18,2] та СШ=3,5; 95% ДІ: [1,2; 11,04] у порівнянні з іГКС і комбінованим лікуванням).

3. При рівні лейкотриєнів ($C_4/D_4/E_4$) нижче 500 пг/мл як протизапальне лікування доцільно призначати іГКС (СШ=2,3; 95% ДІ: 1,1–5,2 та СШ=14,8; 95% ДІ: 4,1–54,7 у порівнянні з монтелукастом і комбінованим лікуванням).

4. На високу активність запалення дихальних шляхів у дітей із бронхіальною астмою вказують такі додаткові

методи дослідження: збільшення рівнів ЕКБ вище 70 нг/мл (СШ=2,03; 95% ДІ: 1,03–17,6) при рівні лейкотриєнів вище 1000 пг/мл (СШ=6,7; 95% ДІ: [2,5; 17,8] та СШ=83,3; 95% ДІ: [9,9; 667,9] у порівнянні з монтелукастом та іГКС), потребує стартового призначення комбінованого протизапального лікування (антилейкотрієновий препарат та іГКС), а тривалість базисного лікування має бути понад три місяці.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Охотникова Е.Н. Особенности течения и лечения бронхиальной астмы у детей раннего возраста / Е.Н. Охотникова // Современная педиатрия. – 2009. – №2 (24). – С. 32–39.
2. Symptoms, but Not Biomarker Response to Inhaled Corticosteroids, Predict Asthma in Preschool Children with Recurrent Wheeze / E.M.M. Klaassen, K.D.G. van de Kant, Q.Jobsis [et al.] – Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation. – 2012. – Vol. 2012. – P. 1–7.
3. Hallstrand T.S. An update on the role of leukotrienes in asthma / T.S. Hallstrand, W.R. Henderson Jr. // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 10, №1. – P. 60–66.
4. Чернышева О.Е. Современные представления о патогенезе бронхиальной астмы / О.Е. Чернышева, Е.И. Юлиш // Современная педиатрия. – 2010. – №2 (30). – С. 67–71.
5. Intercellular adhesion molecule 1 and tumor necrosis factor alpha in asthma and persistent allergic rhinitis: relationship with disease severity / M Gorska-Ciebiada, M Ciebiada, M M Gorska [et al] // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2006. – Vol. 97. – P. 66–72.
6. Circulating adhesion molecule levels in childhood asthma / Doğu F., İkinçioğulları A., Eğin Y., Babacan E. // Indian Pediatr. – 2002. – Vol. 39, №11. – P. 1017–1021.
7. Fal A. M. Status of leukotrienes in the pathophysiology of asthma. Necessity for antileukotrienes treatment / A.M. Fal, A. Kopeć // Pneumonol Alergol Pol. – 2010. – Vol. 78, №1. – P. 68–73.
8. Paolo Montuschi. Role of Leukotrienes and Leukotriene Modifiers in Asthma / Paolo Montuschi // Pharmaceuticals. – 2010. – Vol. 3, N 6. – P. 1792–1811.
9. M. Peters-Golden. Leukotrienes / M. Peters-Golden, W. R. Henderson // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357, №18. – P. 1841–1854.
10. Mehrotra A.K. The role of leukotrienes in airway remodeling / A.K. Mehrotra, W.R. Henderson Jr. // Curr. Mol. Med. – 2009. – Vol. 9, №3. – P. 383–391.
11. Boehmer A.L. Paediatric asthma: everything that seemed to be certain no longer is / A.L. Boehmer // Paediatr Respir Rev. – 2010. – Vol. 11, №3. – P. 185–190.

Відомості про авторів:

Недельська С.М., д. мед. н., професор, зав. каф. факультетської педіатрії ЗДМУ, головний дитячий алерголог Запорізької області.
 Раскіна К.В., магістр медицини, очний аспірант каф. факультетської педіатрії ЗДМУ.
 Марчук Н.М., магістр медицини, очний аспірант каф. факультетської педіатрії ЗДМУ.

Поступила в редакцію 16.09.2013 г.