



У. І. Марусик, О. В. Макарова

## Показники клітинного імунітету крові у хворих на бронхіальну астму дітей, враховуючи астма-фенотипи

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Ключові слова:** бронхіальна астма, діти, CD, лімфоцити, астма-фенотипи.

Обстежили 38 школярів з atopічним і 25 дітей із неатопічним фенотипами бронхіальної астми. У пацієнтів з atopічним астма-фенотипом виявили чітку тенденцію до підвищеного відносного вмісту CD<sub>4</sub> у периферичній крові, що опосередковано вказує на еозинофільний тип запального процесу у бронхах. Майже у кожній третій дитині, яка хвора на неатопічну астму, встановили знижений абсолютний рівень CD<sub>22</sub> (нижче ніж 0,48 Г/л), при цьому співвідношення шансів становило 2,0 (95% ДІ 1,1–3,6), що асоціювало з нейтрофіл-опосередкованою імунною відповіддю. Визначили клінічно-епідеміологічний ризик і діагностичну цінність окремих імунологічних показників для верифікації фенотипів бронхіальної астми.

### Показатели клеточного иммунитета крови у больных бронхиальной астмой детей, учитывая астма-фенотипы

У. И. Марусик, О. В. Макарова

Обследовали 38 школьников с atopическим и 25 детей с неатопическим фенотипами бронхиальной астмы. У пациентов с atopическим астма-фенотипом обнаружили отчетливую тенденцию к повышенному относительному содержанию CD<sub>4</sub> в сыворотке крови, что косвенно указывает на эозинофильный тип воспалительного процесса в бронхах. Практически у каждого третьего ребенка, больного неатопической астмой, отметили сниженный уровень CD<sub>22</sub> (ниже 0,48 Г/л), при этом соотношение шансов составило 2,0 (95% ДИ 1,1–3,6), что ассоциировало с нейтрофил-опосредованным иммунным ответом. Определили клинико-эпидемиологический риск и диагностическую ценность отдельных иммунологических показателей для верификации фенотипов бронхиальной астмы.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, CD, лимфоциты, астма-фенотипы.

### Indicators of blood cell immunity in children with bronchial asthma taking into account asthma-phenotypes

U. I. Marusyk, O. V. Makarova

Examined 38 schoolchildren with atopical and 25 children with non-atopical asthma phenotypes. In patients with atopical asthma phenotype revealed a clear trend towards an increased relative content of CD<sub>4</sub> in the serum, which indirectly indicates the type of eosinophilic inflammation in the bronchial tubes. Almost every third child with non-atopical asthma, observed, reduced levels of CD<sub>22</sub> (below 0.48 g/l), while the odds ratio was 2.0 (95% CI 1.1-3.6), which was associated with neutrophil-mediated immune response. Defined clinical and epidemiological risk and the diagnostic value of some immunological parameters to verify the phenotypes of asthma.

**Key words:** bronchial asthma, children, CD, lymphocytes, asthma-phenotypes.

Попри багаторічні дослідження бронхіальної астми (БА), котрі виконані міжнародною спільнотою науковців, питання підвищення ефективності лікування цього захворювання у дітей залишається актуальними. Згідно з Глобальною стратегією лікування та профілактики БА [1], адекватна терапія дозволяє контролювати клінічні прояви хвороби. Однак у певній частині хворих (за даними різних авторів, у 70–95%) [2,3] розвивається астма, що тяжко піддається лікуванню. Неefективність інгаляційних глюкокортикостероїдів, що є основою базисної терапії БА [4,5], зумовлена, мабуть, наявністю різних фенотипів цього захворювання [6–9], зокрема atopічного й неатопічного.

Отже, призначаючи контрольну терапію астми у дітей, необхідно враховувати наявність її фенотипів, що відрізняються неоднорідними механізмами розвитку захворювання, але мають майже однакові клінічні симптоми [10]. Виходячи із зазначеного, врахування показників клітинної ланки імунної системи у периферичній крові дітей, що показують патогенетичні механізми реалізації БА [11], дозволить ідентифікувати певний її фенотип, відповідно до цього персоналізувати терапію астми, а

отже, й підвищити ефективність лікування цього захворювання.

#### Мета роботи

Оцінити показники клітинної ланки імунної системи у дітей шкільного віку для верифікації фенотипів atopічної та неатопічної бронхіальної астми, персоналізації терапії та покращення результатів лікування.

#### Пацієнти і методи дослідження

В умовах пульмонологічного відділення обласної дитячої клінічної лікарні м. Чернівці комплексно обстежили 64 дітини шкільного віку, які хворі на БА. Серед пацієнтів виділили на дві клінічні групи залежно від фенотипу астми. До першої (I) клінічної групи увійшли 38 пацієнтів, у яких визначався обтяжений алергологічний анамнез у родині та під час проведення внутрішньошкірних алергопроб із небактеріальними алергенами розмір папули перевищував 10,0 мм (фенотип atopічної БА). А 26 школярів, у яких алергологічний анамнез не був обтяженим і розмір папули не перевищував 5,0 мм, сформували другу (II) клінічну групу (неатопічна астма).

За основними клінічними характеристиками клінічні групи порівняння зіставлювані. Першу клінічну групу склали 28 хлопчиків (73,6%) і 10 дівчаток (26,4%). До другої групи увійшли 14 хлопців (53,8%,  $P > 0,05$ ) і 12 дівчат (46,2,0%,  $P > 0,05$ ). Середній вік хворих I групи становив  $11,6 \pm 0,5$  року, а школярів II групи –  $12,0 \pm 0,6$  року ( $P > 0,05$ ). До складу першої клінічної групи увійшли 15 дітей (39,4%), мешканців міста, і 23 пацієнти (60,6%) із сільської місцевості. Другу групу сформували 7 осіб (26,9%), мешканців міст і селищ міського типу, і 19 хворих (73,6%,  $P > 0,05$ ), які живуть у селах.

Згідно з класифікацією БА у дітей, що наведена у GINA-2006, та її наступними версіями [4,12], частково контрольовану БА визначили у 22 осіб (57,9%) із atopічною БА та у 14 школярів (42,3%) другої клінічної групи ( $P > 0,05$ ). Неконтрольовану астму реєстрували у 14 осіб (36,8%) першої клінічної групи і 26 хворих (46,2%) із фенотипом неатопічної БА ( $P > 0,05$ ).

За статтю, віком, місцем проживання та рівнем контролю захворювання клінічні групи порівняння вірогідно не відрізнялись.

Усім дітям виконували імунологічне дослідження крові II–III рівнів. Вміст Т-лімфоцитів ( $CD_3$ ), Т-хелперів ( $CD_4$ ), Т-кілерів/супресорів крові ( $CD_8$ ) і В-лімфоцитів ( $CD_{22}$ ) визначали методом імуофлуоресценції з використанням наборів моноклональних антитіл.

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали за допомогою методів варіаційної статистики, використовуючи статистичну програму StatSoft Statistica v5.0., та з позиції клінічної епідеміології з визначенням чутливості (ЧТ) та специфічності (СТ) тестів і позитивного (ВП+) та від'ємного (ВП-) відношення правдоподібності, а також з урахуванням абсолютного (АР), відносного (ВР) ризиків і співвідношення шансів (СП) із зазначенням 95% довірчого інтервалу (95% ДІ). Критичний рівень значущості «Р» при перевірці статистичних гіпотез у дослідженні дорівнював 0,05.

### Результати та їх обговорення

Порівняльний аналіз показників клітинної ланки імунітету у дітей із фенотипами atopічної та неатопічної БА засвідчив: у пацієнтів першої клінічної групи існує чітка тенденція до підвищення вмісту у периферичній крові Т-лімфоцитів і їх субпопуляцій, функція яких асоціює з хелперною/індукторною (рис. 1).

Підвищений вміст  $CD_3$  у периферичній крові (понад 22,0%) визначили у 95,4% дітей із atopічним астма-фенотипом і лише у 64,3% осіб II групи ( $P < 0,05$ ). Показники діагностичної цінності підвищеного вмісту Т-лімфоцитів периферичної крові у виявленні atopічного фенотипу БА щодо неатопічного варіанта такі: чутливість – 95,4% (95%ДІ 89,2–98,6), специфічність – 35,7% (95%ДІ 26,3–45,9), ВП+ – 1,4 та ВП- – 0,1. Підвищений до зазначеного вміст  $CD_3$  у периферичній крові асоціював із ризиком наявності фенотипу atopічного БА: АР – 0,4, ВР дорівнював 5,2 (95% ДІ 4,4–6,0) при співвідношенні шансів 11,5 (95%ДІ 4,1–31,9).

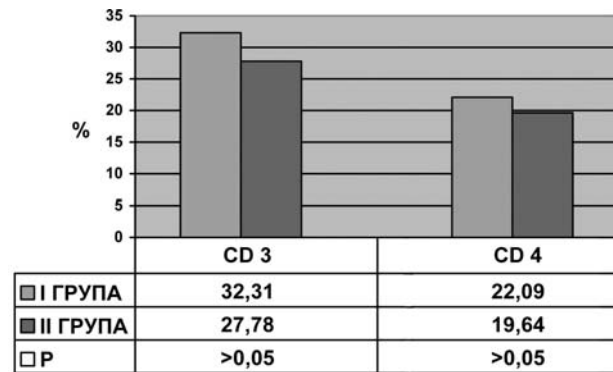


Рис. 1. Відносний вміст імуокомпетентних лімфоцитів і їх субпопуляцій (%) у дітей, які хворі на БА з різними фенотипами.

У більшості дітей з atopічною астмою реєстрували підвищений відносний вміст Т-лімфоцитів, функція яких асоціює з хелперною/індукторною. Так, вміст  $CD_4$  більше ніж 19,0% визначили у 15 дітей ( $68,1 \pm 9,9\%$ ) першої клінічної групи та у 6 осіб ( $42,8 \pm 13,2\%$ ,  $P > 0,05$ ) із неатопічним фенотипом бронхіальної астми.

Середні значення вмісту Т-лімфоцитів, функція яких асоціює із цитотоксичною/супресорною у груп порівняння майже не відрізнялись, але у дітей першої клінічної групи вони були дещо нижчими ( $0,11 \pm 0,01$  Г/л та  $0,12 \pm 0,03$  Г/л ( $P > 0,05$ )) відповідно).

Отримані результати збігаються з даними літератури, що вказують на провідну роль  $CD_4$  у реалізації еозинофільного запалення в респіраторному тракті шляхом регуляції синтезу імуноглобуліну Е [13]. Отже, є підстави рекомендувати підхід у лікуванні atopічної астми, що спрямований на контроль еозинофіл-опосередкованого запального процесу в бронхах.

Оскільки під впливом Т-лімфоцитів-хелперів відбувається стимуляція В-лімфоцитів, які продукують імуноглобулін Е [14] та, ймовірно, запуск алергічного механізму розвитку запального процесу у бронхах, можна припустити, що його підвищений вміст у сироватці крові асоціює з активністю atopічної запальної відповіді організму, а зниження цих клітин опосередковано вказує на неатопічну імунну відповідь.

Встановили, що у дітей із неатопічною астмою наявна тенденція до зниженого вмісту цих лімфоцитів на відміну від хворих першої групи. Так, відносний вміст  $CD_{22}$  у периферичній крові осіб із неатопічним фенотипом БА дорівнював  $0,5 \pm 0,3$  Г/л, а в пацієнтів першої групи –  $0,6 \pm 0,2$  Г/л ( $P > 0,05$ ). Варто зазначити, що показники абсолютного вмісту В-лімфоцитів у периферичній крові менше як 0,48 Г/л реєстрували майже у кожній другій дитині, яка хвора на неатопічну БА, на відміну від представників першої клінічної групи. Так, зазначений вміст  $CD_{22}$  у периферичній крові зафіксовано у 40,0% дітей другої клінічної групи і лише у 25,0% пацієнтів із atopічним астма-фенотипом ( $P > 0,05$ ).

Знижений до названого рівня вміст  $CD_{22}$  асоціював із ризиком наявності неатопічного фенотипу БА: атри-

бутивний ризик – 0,17, відносний ризик – 1,3 (95% ДІ 0,9–2,1), при співвідношенні шансів 2,0 (95% ДІ 1,1–3,6). При цьому зниження абсолютного вмісту В-лімфоцитів у периферичній крові пацієнтів другої клінічної групи супроводжувалось такими показниками діагностичної цінності виявлення неатопічного астма-фенотипу: чутливість – 40,0% (95% ДІ 30,3–50,2), специфічність – 75,0% (95% ДІ 65,3–83,1), ВП+ – 1,6 та ВП- – 0,8.

Отже, чітка тенденція до зниження рівня CD<sub>22</sub> у периферичній крові дітей із неатопічним фенотипом бронхіальної астми вказує на ймовірне зменшення імуноглобуліну Е у цих пацієнтів та, відповідно, на реалізацію неатопічного (нееозинофільного, нейтрофільного) характеру запальної відповіді організму. Зазначені показники дозволяють персоналізувати лікувальну тактику у цих пацієнтів за рахунок препаратів, що контролюють нейтрофільну запальну відповідь, наприклад, метилксантинів [6].

## Висновки

1. Враховуючи низьке відношення правдоподібності показників клітинної ланки імунної системи у дітей, їх недоцільно самостійно використовувати для верифікації атопічного й неатопічного фенотипів бронхіальної астми.

2. Підвищений відносний вміст Т-лімфоцитів із високою чутливістю (95,4%) та співвідношенням шансів 11,5 (95% ДІ 4,1–31,9) дозволяє діагностувати атопічний фенотип бронхіальної астми та рекомендувати персональний підхід у її лікуванні, що спрямований на контроль еозинофілопосередкованого запального процесу у бронхах.

3. Зниження рівня В-лімфоцитів у периферичній крові дітей із фенотипом неатопічної бронхіальної астми дозволяє персоналізувати лікувальну тактику у цих пацієнтів за рахунок препаратів, що контролюють нейтрофільну запальну відповідь.

**Перспективні напрямки подальших досліджень.** Оцінити показники гуморальної ланки імунної системи у дітей, які хворі на бронхіальну астму, з урахуванням атопічного й неатопічного астма-фенотипів.

## Список літератури

1. Сучасні можливості вибору оптимальної базисної терапії бронхіальної астми у дітей / Л.В. Беш, В.І. Бергтрам, І.З. Мушак [та ін.] // Современная педиатрия. – 2006. – №4 (13). – С. 24–26.
2. Локшина Э.Э. Маркеры аллергического воспаления у детей из группы высокого риска по развитию бронхиальной астмы / Э.Э. Локшина, О.В. Зайцева // Педиатрия. – 2006. – №4. – С. 94–97.
3. Влияние различных видов терапии на качество жизни детей с бронхиальной астмой / К.Е. Эфедринова, Л.С. Намазова, Ю.Г. Левина [и др.] // Леч. врач. – 2007. – №8. – С. 64–68.
4. Global strategy for asthma management and prevention National institutes of health. National heart, lung and blood institute. – Revised, 2008. – 116 p.
5. Todd G. High-dose inhaled fluticasone, adrenal crisis and a fatal accident inquiry / G. Todd // Arch. Dis. Child. – 2007. – Vol. 92, №4. – P. 372–373.
6. Безруков Л.О. Оцінка ефективності базисної терапії бронхіальної астми у школярів за різних типів запалення дихальних шляхів / Л.О. Безруков, О.К. Колоскова, Є.П. Ортеменка // Буковинський медичний вісник. – 2008. – Т. 12, №4. – С. 60–63.
7. Effects of educational interventions for self management of asthma in children and adolescents: systematic review and meta-analysis / J.P. Guevara, F.M. Wolf, C.M. Grum [et al.] // BMJ. – 2003. – № 326. – P. 1308–1309.
8. Fanta C.H. Asthma / C.H. Fanta // New England Journal of Medicine. – 2009. – №306. – P. 1002–1014.
9. Maternal complications and procedures in pregnancy and at birth and wheezing phenotypes in children / F. Rusconi, C. Galassi, M. Forastiere [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 175 – P. 16–21.
10. Уманець Т.Р. Клініко-анамнестичні особливості фенотипів бронхіальної астми у дітей / Уманець Т.Р. // Перинатология и педиатрия – 2011. – №2 (46). – С. 69–71.
11. Obesity and asthma: An association modified by age of asthma onset / F.B. Holguin, E.R.B. Bleecker, W.W.B. Busse [et al.] // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2011. – V.127, Is.6. – P. 1486–1493.
12. Протокол діагностики та лікування бронхіальної астми у дітей: Наказ МОЗ України №767 від 27.12.2005 р.
13. Local and systemic immunological parameters associated with remission of asthma symptoms in children / S. Waserman, P. Nair, D. Snider [et al.] // Allergy, asthma and clinical immunology. – 2012. – V.8, Is.16. – P. 1–14.
14. Mechanisms of peripheral tolerance to allergens / O.U. Soyer, M. Akdis, J. Ring [et al.] // Allergy. – 2013. – №68. – P. 161–170.

## Відомості про авторів:

Марусик У.І., к. мед. н., асистент каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, БДМУ.

Макарова О.В., к. мед. н., доцент каф. догляду за хворими та вищої медсестринської освіти БДМУ.

Надійшла в редакцію 02.07.2013 р.