

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

Рыбакова Ольга Геннадьевна

аспирант

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный
медицинский университет» Минздрава России
г. Челябинск, Челябинская область

АНАЛИЗ БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ ОБСТРУКТИВНЫЙ БРОНХИТ, И ДЕТЕЙ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Аннотация: в работе представлено исследование, в которое были включены 75 детей, перенесших 1 и более эпизодов острого обструктивного бронхита (1 группа), 21 ребенок с впервые выявленной бронхиальной астмой (2 группа), а также 17 практически здоровых детей без atopических заболеваний (3 группа). Были изучены стандартные лабораторные показатели (эозинофилы ОАК (%), IgE крови, эозинофилы назального секрета (НС)(%), а также показатели индуцированной мокроты (ИМ): эозинофилы (%), IgE, IL4, IL13, NO₂, NO₃, NOX.

Ключевые слова: бронхиальная астма, острый обструктивный бронхит, индуцированная мокрота, эозинофилы, иммунологические показатели мокроты, дети.

Введение. Маркеры бронхиальной астмой (БА) только появившись постоянно пересматриваются, подтверждаются или опровергаются на протяжении более двух десятков лет [12; 14; 16]. На современном этапе БА формируется уже в раннем возрасте и нераспознанной протекает под такими диагнозами как «ОРВИ с обструктивным синдромом», «рецидивирующий бронхит», «обструктивный бронхит», а дифференциальный диагноз этих заболеваний до сих пор вызывает большие трудности, лечение не назначается, прогноз заболевания ухудшается

[1; 5; 7; 11; 12; 14]. В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что воспалительные изменения на уровне слизистой оболочки бронхов происходят задолго до появления первых клинических симптомов БА, и одними из установленных и до сих пор изучаемых биологических маркеров БА и атопии считаются повышенное количество эозинофилов в ОАК, повышенные уровни IgE крови, повышенное количество эозинофилов мокроты, повышенные уровни IgE, IL4, IL13, и метаболитов оксида азота – NO₂, NO₃, NOX в мокроте. Таким образом, изучение маркеров бронхиальной астмы остается перспективным направлением в изучении детской бронхиальной астмы [12; 14; 16].

Цель. Анализ биологических маркеров бронхиальной астмы и атопии у детей, перенесших острый обструктивный бронхит, и детей с впервые выявленной бронхиальной астмой.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено по типу поперечного среза. Метод выборки – сплошной (пациенты, поступившие на обследование в отделение патологии детей раннего возраста и детское аллергологическое отделение МУЗ ГКБ №1 г. Челябинска). Критерии включения для всех детей: возраст до 5 лет, отсутствие в течение предшествовавшего месяца эпизодов острых инфекционно-воспалительных заболеваний, вакцинации, согласие родителей на участие в исследовании. Дети были разделены на три группы: перенесшие 1 и более эпизодов ООБ (группа 1, n = 75), с впервые выявленной БА (группа 2, n = 21), без атопических заболеваний и эпизодов ООБ в анамнезе (группа 3 – сравнения, n = 17). На всех детей была заполнена разработанная нами персональная анкета, изучались стандартные лабораторные показатели (эозинофилы ОАК (%), IgE крови (МЕ/мл), эозинофилы назального секрета (НС) (%), эозинофилы ИМ (%) и растворимые факторы ИМ – уровни IgE, IL4, IL13, и метаболитов оксида азота – NO₂, NO₃, NOX. Индукция и анализ мокроты проводились по разработанным и запатентованным нами протоколам [3,6]. Статистический анализ данных проводился при помощи пакетов статистических программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, 2001) и SPSS 12.0. Рассчитывались медиана и интерквартильный

размах (Ме; 25–75%). Для оценки различий между двумя группами в количественных признаках – непараметрический U-тест Манна-Уитни. При проведении корреляционного анализа использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для всех видов анализа статистически достоверными считались значения $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Возраст обследованных детей составил от 9 месяцев до 5 лет, средний возраст – $3,3 \pm 1,4$ лет. Все группы были сопоставимы по возрасту и полу.

При изучении содержания эозинофилов ОАК (%), выявлено их повышение относительно группы сравнения только в группе БА, что подтверждают и данные литературы [5; 12; 14; 16] (таблица 1).

Таблица 1

Лабораторные показатели обследованных детей, Ме; 25–75%

Показатели	Группа 1 ООБ n = 75	Группа 2 БА n = 21	Группа 3 группа сравнения n = 17
Эозинофилы в ОАК, %	2,0 1,0–4,0	6,0*, ** 2,5–8,5	1,5 1,0–3,0
IgE крови общий, МЕ/мл	55,7 16,8–143,5	126,2* 41,0–209,5	36,0 23,8–68,5
Эозинофилы НС, %	10,0* 2,0–25,0	31,0* 6,5–58,5	0 0–0,5
Эозинофилы ИМ, %	2,0* 0–7,0	17,0*, ** 7,5–52,5	0 0–0,4
Примечание. Значимость различий ($p < 0,05$): * – с группой сравнения; ** – между группами 1 и 2.			

Уровень общего IgE крови выше нормы и выше показателя детей группы сравнения был в группе БА; в группе ООБ данный показатель был в 1,5 раза выше, чем у детей группы сравнения, но не выше нормы. Хотя повышенные

уровни эозинофилов ОАК и общего IgE крови являются маркерами атопии/аллергии, эти показатели не являются чувствительным и специфичным в диагностике БА так как БА наследуется независимо от атопии [5; 12; 14; 16]. Так же было выявлено повышение уровня эозинофилов НС (>5%) у детей 1,2 групп. По данным отечественных и зарубежных исследователей АР является независимым фактором риска развития БА, его распространенность при БА составляет 70–90%, в свою очередь лишь у 38% детей с АР диагностируется БА [10; 12; 14;16]. Повышенное содержание эозинофилов (%) в мокроте признано биологическим маркером БА [14; 16]. В настоящее время не существует унифицированных табличных цитограмм для здоровых детей разных возрастных групп, но многие исследователи за повышенный уровень эозинофилов в ИМ у детей берут значение равное 2,5% и более [2–5; 9; 10;15]. В данной работе за повышенный уровень эозинофилов в ИМ так же принят показатель $\geq 2,5\%$. При изучении содержания эозинофилов ИМ (%), выявлено их повышение в группах 1,2 относительно группы сравнения. Наиболее высокий уровень эозинофилов в ИМ выявлен в группе БА, но и в группе ООБ этот показатель оказался в несколько раз выше, чем в группе сравнения, хотя и не превысил принятую норму, что не противоречит данным российских и зарубежных авторов [2–5; 9; 10; 15]. Распространенность повышенного уровня эозинофилов в ИМ ($\geq 2,5\%$) по группам составила: при БА – 100,0%, при ООБ – 46,7%, в группе сравнения – 0% ($P_{1-3} < 0,05$; $P_{2-3} < 0,05$; $P_{1-2} < 0,05$). Одной из возможных причин эозинофилии ИМ у детей из группы ООБ может быть формирование бронхиальной астмы, поэтому за этими детьми стоит вести наблюдение и проводить анализ ИМ в декретированные сроки с целью раннего выявления БА.

Помимо клеточного состава, проведено исследование иммунологических показателей ИМ (таблица 2).

Таблица 2

Иммунологические показатели индуцированной мокроты
у детей исследуемых групп, Ме; 25–75%

Показатели	Кол-во	Группа 1	Кол-во	Группа 2	Кол-во	Группа 3
		ООб n=75		БА n=21		сравнения n=17
IgE, МЕ/МГ белка	19	1,05 0,31–1,76	10	0,93 0,37–3,08	13	0,44 0–0,89
IL-4, ПГ/МГ белка	19	5,37* 3,23–8,13	10	10,95* 5,88–16,7	13	0,57 0–1,86
IL-13 ПГ/МГ белка	19	2,02 1,35–5,05	10	4,60* 2,35–6,38	13	1,09 0–3,76
NO2 мкмоль/Г белка	19	2,52 2,114–5,14	10	2,98 1,68–8,04	13	2,67 2,02–4,089
NO3 мкмоль/Г белка	19	5,33 3,5–10,12	10	8,397 5,54–11,85	13	3,74 2,267–5,015
NOX мкмоль/Г белка	19	11,6 5,66–14,67	10	11,78 7,75–18,36	13	6,34 4,31–8,996
Примечание. Значимость различий ($p < 0,05$): * – с группой сравнения.						

Выявлено, что группы БА и ООб не отличались между собой ни по одному показателю, в обеих группах оказались высокими уровни IL-4 (в 19,2 и 9,4 раза соответственно, $p < 0,05$), IgE (в 2,1 и 2,4 раза соответственно, $p > 0,05$), т.е. тех показателей, которые принимают участие в аллергическом воспалении. Уровень IL-13, играющего центральную роль при аллергическом воспалении, ключевые свойства которого – переключение В-лимфоцитов на синтез IgE, активация эозинофилов, индукция бронхиальной гиперреактивности, гиперсекреции слизи – был наиболее высоким в группе БА ($p < 0,05$ с группой сравнения). Выявленные особенности иммунологических показателей ИМ у детей исследуемых групп соотносятся с данными, полученными другими исследователями у более старших

детей и взрослых в ИМ, бронхоальвеолярном лаваже, биоптатах бронхов и слюне [2; 4; 8–10; 13; 16].

Также к изучаемым маркерам при бронхиальной астме относится оксид азота, который синтезируется в основном индуцибельной синтазой оксида азота в клетках бронхиального эпителия. Период распада NO короткий, он быстро подвергается окислению до нитритов и нитратов. В этой работе не было выявлено отличий в уровне NO₂ между группами. Было выявлено повышение уровней NO₃ и NO_x у детей 1,2 групп относительно группы сравнения, что так же соотносится с современными представлениями [10; 12; 14; 16].

Корреляционный анализ показал, что стандартные лабораторные показатели (эозинофилы ОАК, общий IgE) и уровень эозинофилов в ИМ слабо коррелируют между собой, поэтому эти показатели не являются взаимозаменяемыми. Так же в нашем исследовании обнаружена положительная корреляционная связь содержания эозинофилов в ИМ и уровнями IL-4 ($r = 0,334$, $p = 0,04$), а также уровня IL-4 и IgE ($r = 0,401$, $p = 0,01$) в ИМ.

Таким образом, выявленные нами закономерности: повышение выше нормы эозинофилов крови (%), общего IgE крови, эозинофилов НС (%), эозинофилов ИМ (%), растворимых факторов мокроты – IL4, IL13 у детей из группы с БА укладываются в существующую концепцию биологических маркеров БА [12,14,16]. Выявленные изменения вышеуказанных показателей у детей из группы ООБ свидетельствуют о неоднородности этой группы и формировании БА у части этих детей, что надо учитывать в ведении и обследовании этих детей с целью раннего выявления БА [1; 3; 7; 12; 14].

Список литературы

1. Жаков Я.И. Анализ ведения группы детей с бронхообструктивным синдромом в условиях поликлиники / Я.И. Жаков, Д.С. Василькова, Е.Е. Минина, Л.В. Медведева // Проблемы медицины в современных условиях: Сб. науч. тр. по итогам международной научно-практической конференции. – Казань, 2015. – С. 93–95.

2. Жаков Я.И. Изменение цитоиммунологического профиля у детей, получающих ингаляционные глюкокортикостероиды (по данным индуцированной мокроты) / Я.И. Жаков, Е.Е. Минина, О.Г. Рыбакова, В.И. Куличков // *Consilium medicum*. – 2008. – №10. – С. 30–34.

3. Жаков Я.И. Способ диагностики бронхиальной астмы у детей раннего возраста с использованием данных цитологии индуцированной мокроты / Я.И. Жаков, О.Г. Рыбакова, В.И. Куличков, Е.Е. Минина // Патент России №2407451.2010. Бюл. №36.

4. Жаков Я.И. Клиническое значение исследования цитоиммунологических показателей индуцированной мокроты при бронхиальной астме у детей в возрасте до 5 лет / Я.И. Жаков, Ю.Л. Мизерницкий, О.Г. Рыбакова, Е.Е. Минина // *Вопросы практической педиатрии*. – 2010. – Т. 5. – №1. – С. 8–12.

5. Жаков Я.И. Клинико-anamнестические и лабораторные особенности у детей групп риска по формированию бронхиальной астмы / Я.И. Жаков, О.Г. Рыбакова, Е.Е. Минина, Л.В. Медведева // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2015. – №5. – С. 31–34.

6. Куличков В.И. Способ получения индуцированной мокроты у детей для оценки степени и характера воспаления слизистой бронхов / В.И. Куличков, Ю.Л. Мизерницкий, О.Г. Рыбакова, Е.Е. Минина, Я.И. Жаков // Патент России № 2364341.2009. Бюл. № 23.

7. Мизерницкий Ю.Л. Дифференциальная диагностика и дифференцированная терапия острой бронхиальной обструкции при ОРВИ у детей раннего возраста // *Практическая медицина*. – 2014. – №9 (85). – С. 82–88.

8. Медведева Л.В. Клинические особенности и показатели секторного иммунитета у детей с бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.В. Медведева. – Челябинск, 2006. – 25 с.

9. Минина Е.Е. Использование неинвазивных методов исследования для оценки цито-иммунологических показателей у детей с легкой интермиттирующей

щей бронхиальной астмой / Е.Е. Минина, Л.В. Медведева, Я.И. Жаков // Международная научная школа «Парадигма». Лето-2015: Сборник научных статей в 8 томах / А.В. Белов, Т. Потапов, Л.Ф. Чупров. – Варна, 2015. – С. 223–229.

10. Минина Е.Е. Использование метода индуцированной мокроты для оценки иммуноопосредованных процессов воспаления слизистой оболочки бронхов при легкой бронхиальной астме у детей: Авт. дис. ... канд. мед. наук / Е.Е. Минина. – Челябинск, 2010. – 21 с.

11. Научно-практическая программа «Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика». – М., 2004. – 68 с.

12. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Оригинал-макет, 2012. – 184 с.

13. Симбирцев А.С. Цитокины в иммунопатогенезе и лечении аллергии / А.С. Симбирцев // Российский аллергологический журнал. – 2007. – №1. – С. 5–19.

14. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for asthma management and prevention, revised 2015 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http:// www.gi-nasthma.com](http://www.gi-nasthma.com). (дата обращения: 17.06.2015).

15. Stătescu S. The value of induced sputum in the diagnosis and management of children with bronchial asthma / S. Stătescu, P. Chereches-Panta, G. Ichim et al. // Clujul Medical. – 2014. – Vol. 87(3). – P. 171–176.

16. Vijverberg S. Clinical utility of asthma biomarkers: from bench to bedside / S. Vijverberg, B. Hilvering, Jan AM. Raaijmakers et al. // Biologics. – 2013. – Vol. 7. – P. 199–210.