

Copyright © 2015 by Academic Publishing House *Researcher*

Published in the Russian Federation
European Journal of Medicine
Has been issued since 2013.

ISSN: 2308-6513

E-ISSN: 2310-3434

Vol. 7, Is. 1, pp. 48-52, 2015

DOI: 10.13187/ejm.2015.7.48

www.ejournal5.com

UDC 616.248-036.1:612.017.1 -053.2:577.15

Immunological Features of Severe Bronchial Asthma in Children with Different Acetylation Types

Svetlana Tarnavska

Bukovinian State Medical University, Chernivtsy city, Ukraine

E-mail: svetikpro7@mail.ru

Abstract

Conducting a comprehensive clinical and paraclinical examinations of 53 children with severe asthma made it possible to establish the relative increase in the content of CD 22-lymphocytes (relative risk – 2.1 odds ratio - 3.8) and interleukin-5 (relative risk – 1.8 odds ratio - 3.4) in the serum of the patients with fast acetylation status that reflected the implementation of the respiratory tract eosinophilic inflammation. In children with a slow acetylation phenotype severe asthma probably has been formed with the participation of other mechanisms that reflected the correlation of IL-8 with increased functional activity of blood neutrophils according to NBT-test ($r = 0,5$; $p < 0,05$) and bronchial hyperresponsiveness ($r = 0,9$; $p < 0,05$).

Keywords: children; bronchial asthma; acetylation type; immunological mechanisms

Введение

Сегодня исследования фенотипа тяжелой астмы у детей являются чрезвычайно актуальными, поскольку из-за отсутствия достоверных данных и противоречивости проблематики тяжелой астмы ограничиваются наши возможности удержания контроля над заболеванием с учетом индивидуальных, генетических особенностей организма в данной малочисленной, но сложной группы пациентов [1, 2]. Следует признать, что дети с фенотипом тяжелой астмы являются достаточно гетерогенной группой относительно особенностей легочных функций и течения заболевания, потому что именно у них сохраняются стойкие симптомы болезни и/или тяжелые обострения, несмотря на высокие дозы противовоспалительных препаратов [3]. По мнению отдельных авторов, проблематично тяжелая астма связана, прежде всего, с установлением неправильного диагноза, наличием сопутствующих заболеваний, удержанием потенциально обратимых факторов: неправильная техника ингаляций, продолжающееся влияние аллергена, низкая приверженность к лечению, и наличием резистентных к терапии форм болезни, которые не поддаются лечению, несмотря на максимально оптимизированные схемы контролирующей терапии [4, 5]. Поэтому считалось целесообразным оценить иммунологические особенности течения тяжелой бронхиальной астмы у детей с учетом индивидуальных генетических особенностей организма и, в частности, ацетиляторного фенотипа, для выявления механизмов реализации воспаления дыхательных путей и разработки дифференцированных подходов к лечению данной патологии.

Цель исследования

С целью оптимизации комплексного лечения детей, больных тяжелой бронхиальной астмой, ретроспективно исследовать иммунологические особенности фенотипа тяжелой астмы в зависимости от типа ацетилирования.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели проведено комплексное клиничко-иммунологическое обследование I–II уровня 53 детей, у которых определялось тяжелое персистирующее течение бронхиальной астмы. Изучались показатели клеточного и гуморального иммунитета, содержание в периферической крови Т-лимфоцитов и их субпопуляций, а в сыворотке крови – уровень иммуноглобулинов классов А, М, G, Е общего, интерлейкина-4, -5, -8. Кроме того, определяли генетический маркер – тип ацетилирования методом Пребстинг-Гаврилова в модификации Тимофеевой, который характеризовал особенности II фазы системы биотрансформации ксенобиотиков. Сформировано 2 клинические группы: I группа – 26 детей с медленным типом ацетилирования (средний возраст – $13,2 \pm 0,5$ года, доля мальчиков – 57,6 %), II группа – 27 пациентов с быстрым ацетиляторным фенотипом (средний возраст – $12,2 \pm 0,6$ года ($p > 0,05$), доля мальчиков – 70,3 % ($p > 0,05$)). По основным клиническим признакам группы наблюдения были сопоставимы.

Полученные результаты исследования анализировали с позиций биостатистики и клинической эпидемиологии с помощью компьютерных пакетов "Statistica7" StatSoft Inc. И Excel XP для Windows, разницу показателей считали статистически значимой по $p < 0,05$. Отбор и обследование пациентов соответствовали принципам биомедицинской этики в педиатрии.

Результаты исследования

При тяжелой астме сравнительный анализ показателей клеточного звена иммунитета, который определяли методом иммунофлуоресценции с использованием наборов моноклональных антител, показал, что у пациентов II клинической группы отмечено тенденцию к повышению относительного содержания в периферической крови Т-лимфоцитов и их субпопуляций, функция которых ассоциирует с хелперной/ индукторной (табл. 1).

Таблица 1

Относительное содержание иммунокомпетентных лимфоцитов и их субпопуляций (%), которые определяли методом CD-типирования, у детей с тяжелой БА в зависимости от типа ацетилирования

Клинические группы	Показатели			
	CD 3, %	CD 4, %	CD 8, %	CD 22, %
I группа	37,8	23,1	22,4	18,7
II группа	40,8	24,2	22,2	23,5
p	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05

Наряду с тенденцией к высшему относительного содержания субпопуляции CD4 лимфоцитов у детей с фенотипом тяжелой астмы и быстрым ацетиляторным статусом установлено достоверно более высокие показатели относительного содержания CD22 лимфоцитов в крови по сравнению с представителями I клинической группы, что, в определенной степени обусловлено взаимодействием данных субпопуляций лимфоцитов. Показатели риска повышения относительного содержания CD22 лимфоцитов в крови более 20 % у детей с тяжелой астмой и быстрым типом ацетилирования были выше и составляли: относительный риск (ОР) - 2,1 [95 % ДИ:1,7-2,6] при соотношении шансов (СШ) - 3,8 [95 % ДИ:2,0-7,4].

Приведенные выше показатели, дают возможность предположить, что у детей с фенотипом тяжелой астмы при наличии быстрого типа ацетилирования реализация механизмов воспаления происходит с участием Т-лимфоцитов-хелперов и В-лимфоцитов.

Принимая во внимание то, что звенья клеточного и гуморального иммунитета тесно взаимодействуют в реализации воспалительного ответа организма при развитии бронхиальной астмы [6], принято решение проанализировать концентрации сывороточных иммуноглобулинов и основных цитокинов у детей с тяжелым течением астмы в зависимости от типа ацетиляции (табл. 2).

Таблица 2

Показатели содержания иммуноглобулинов М, G, А, Е в сыворотке крови детей с тяжелой астмой с учетом ацетиляторного статуса (M±m)

Клинические группы	Показатели			
	IgM, мг/мл	IgG, мг/мл	IgA, мг/мл	IgE, МЕ/мл
I группа	1,74±0,4	11,62±1,4	1,34±0,1	743,2±110,8
II группа	1,41±0,2	11,94±0,8	1,72±0,1	812,2±103,1
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Однако, исходя из полученных данных, достоверной разницы в отношении содержания в сыворотке крови иммуноглобулинов основных классов в группах наблюдения не выявлено. Так, содержание общего IgE в сыворотке крови у всех обследованных больных превышало показатели популяционной нормы здоровых детей (120 МЕ/мл), однако у пациентов II клинической группы он был незначительно выше.

Таким образом, несмотря на наличие достоверно высшего относительного содержания CD22 лимфоцитов в периферической крови детей с быстрым ацетиляторным статусом, ожидаемого достоверно более высокого уровня общего IgE у данных пациентов по сравнению с представителями I группы не выявлено. Такая особенность, возможно, связана с различными механизмами регуляции синтеза общего и специфических IgE у пациентов групп наблюдения.

Дальнейший анализ цитокинового звена, а именно содержания интерлейкинов-4,-5,-8 в сыворотке крови, приведенные в табл. 3, продемонстрировал отсутствие достоверных различий в средних показателях концентраций ИЛ-4,-8 в сыворотке крови детей с разными типами ацетиляции.

Таблица 3

Показатели содержания интерлейкинов - 4, -5, -8 в сыворотке крови детей с тяжелой астмой с учетом ацетиляторного статуса (M±m)

Клинические группы	Показатели, пг/мл		
	Интерлейкин 4	Интерлейкин 5	Интерлейкин 8
I группа	8,3±1,4	4,1±0,3	5,8±0,4
II группа	13,1±1,8	23,8±2,4	8,4±1,6
p	>0,05	<0,05	>0,05

В то же время, установлена достоверная разница в отношении содержания ИЛ-5 в сыворотке крови у пациентов с быстрым типом ацетиляции по сравнению с представителями I группы. Показатели риска повышения содержания ИЛ-5 в крови более 4,1 пг/мл у детей с тяжелой астмой и быстрым типом ацетиляции составили: ОР - 1,8 [95 % ДИ:1,4-2,5] при СШ - 3,4 [95 % ДИ:1,9-6,1].

Учитывая, что важными индикаторами хронического воспаления при БА является противовоспалительные цитокины ИЛ-4 и ИЛ-5, биологический эффект которых связан с регуляцией синтеза иммуноглобулина Е и поддержкой эозинофильного воспаления в респираторном тракте [7, 8], можно предположить существование данного варианта воспаления дыхательных путей у больных тяжелой БА при наличии быстрого ацетиляторного статуса. Данная гипотеза подтверждается наличием достоверной сильной корреляционной связи содержания в сыворотке крови ИЛ-5 с повышением функциональной активности эозинофилов крови по данным НСТ-теста ($r=0,9$; $p<0,05$) у детей с быстрым ацетиляторным фенотипом. Наряду с этим, у пациентов данной группы

также установлено достоверные прочные связи концентрации ИЛ-5 в сыворотке крови с показателями бронхомоторной пробы с β_2 -адреномиметиками на уровне мелких бронхов ($r=0,9$; $p<0,05$), что приводит к реализации патофизиологического эффекта воспалительного процесса в бронхах у данных больных.

В то же время, у детей обеих групп сравнения не выявлено достоверных корреляционных связей содержания сывороточного ИЛ-4 с общим IgE в крови, что дало основания полагать, что синтез специфического и общего IgE контролируется не только ИЛ-4, но и другими, неучтенными механизмами.

Поскольку ИЛ-8 инициирует «респираторный взрыв» нейтрофилов и вызывает массивную инфильтрацию тканей нейтрофилами [9,10], что, в свою очередь, является мощным стимулом к увеличению чувствительности дыхательных путей, можно предположить, что именно данный цитокин является основным пусковым патофизиологическим элементом реализации фенотипа тяжелой астмы у детей с медленным типом ацетилирования. Указанное выше предположение об ассоциации ИЛ-8 с риском реализации тяжелой астмы при наличии медленного типа ацетилирования подтверждалось наличием достоверной корреляционной связи содержания ИЛ-8 в сыворотке крови с повышением функциональной активности нейтрофилов крови по данным НСТ-теста ($r=0,5$; $p<0,05$) и гиперреактивностью бронхов ($r=0,9$; $p<0,05$) у детей I группы.

Заключение

Таким образом, у детей с фенотипом тяжелой астмы при наличии быстрого типа ацетилирования реализация механизмов воспаления происходила при участии Т-лимфоцитов-хелперов, В-лимфоцитов, активации интерлейкина-5 и привлечения эозинофилов крови. В то же время у больных с медленным ацетилирующим статусом патогенетические звенья развития тяжелой астмы имеют другое направление преимущественно с участием нейтрофилов крови.

Примечания:

1. Балаболкин И. И. Современные проблемы терапии бронхиальной астмы у детей / И.И. Балаболкин // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2009. Т.87, № 2. С. 6-11.
2. Литвинець Л.Я. Імунологічні зміни та особливості розвитку запалення при бронхіальній астмі у дітей / Л.Я. Литвинець, О.Б. Синовєрська // Здоров'є ребенка. 2011. №6 (33). С. 32-36.
3. Bush A. Pharmacological treatment of severe, therapy-resistant asthma in children: what can we learn from where? / A. Bush, S. Pedersen, G. Hedlin // ERJ. 2011. Vol. 38, №4. PP. 947-958.
4. Campo P. Phenotypes and Endotypes of Uncontrolled Severe Asthma: New Treatments / P. Campo, F. Rodríguez, S. Sánchez-García [et al.] // J Inves. Allergol Clin Immunol. 2013. Vol. 23(2). P. 76-88.
5. Lødrup Carlsen K.C. Assessment of problematic severe asthma in children / K.C. Lødrup Carlsen, G. Hedlin, A. Bush [et al.] // ERJ. 2011. Vol. 37, №2. PP. 432-440.
6. Chedevergne F. The role of inflammation in childhood asthma / F. Chedevergne, M.L. Bourgeois, J.B. Pierre // Arch. Dis. Child. 2000. Vol. 82 (Suppl. II). P. 116-119.
7. Nadif R. Heterogeneity of asthma according to blood inflammatory patterns / R. Nadif, V. Siroux, M. P. Oryszczyn, C. Ravault [et al.] // Thorax. 2009. Vol. 64. P. 374-380.
8. Mamessier E. Cytokines in atopic diseases: revisiting the Th2 dogma / E. Mamessier, Magnan // Eur. J. Dermatol. 2006. Vol. 16, N 2. P. 103-113.
9. Foley S.C. Images in allergy and immunology: neutrophils in asthma / S.C. Foley, Q. Hamid // J. Allergy Clin. Immunol. 2007. Vol. 119. P. 1282-1286.
10. Lødrup Carlsen K.C. Identification of asthma phenotypes in children / K.C. Lødrup Carlsen, M. Pijnenburg // ERS. 2011. Vol. 8, №1. PP. 38-44.

References:

1. Balabolkin I. I. Sovremennye problemy terapii bronkhial'noi astmy u detei / I.I. Balabolkin // Peditriya. Zhurnal im. G. N. Speranskogo. 2009. T.87, № 2. S. 6-11.
2. Lytvynec' L.Ja. Imunologichni zminy ta osoblyvosti rozvytku zapalennja pry bronhial'nij astmi u ditej / L.Ja. Lytvynec', O.B. Synovers'ka // Zdorov'e rebenka. 2011. №6 (33). S. 32-36.

3. Bush A. Pharmacological treatment of severe, therapy-resistant asthma in children: what can we learn from where? / A. Bush, S. Pedersen, G. Hedlin // ERJ. 2011. Vol. 38, №4. pp. 947-958.
4. Campo P. Phenotypes and Endotypes of Uncontrolled Severe Asthma: New Treatments / P. Campo, F. Rodríguez, S. Sánchez-García [et al.] // J Inves. Allergol Clin Immunol. 2013. Vol. 23(2). pp. 76-88.
5. Lødrup Carlsen K.C. Assessment of problematic severe asthma in children / K.C. Lødrup Carlsen, G. Hedlin, A. Bush [et al.] // ERJ. 2011. Vol. 37, №2. pp. 432-440.
6. Chedevergne F. The role of inflammation in childhood asthma / F. Chedevergne, M.L. Bourgeois, J.B. Pierre // Arch. Dis. Child. 2000. Vol. 82 (Suppl. II). pp. 116-119.
7. Nadif R. Heterogeneity of asthma according to blood inflammatory patterns / R. Nadif, V. Siroux, M. P. Oryszczyn, C. Ravault [et al.] // Thorax. 2009. Vol. 64. pp. 374-380.
8. Mamessier E. Cytokines in atopic diseases: revisiting the Th2 dogma / E. Mamessier, Magnan // Eur. J. Dermatol. 2006. Vol. 16, N 2. pp. 103-113.
9. Foley S.C. Images in allergy and immunology: neutrophils in asthma / S.C. Foley, Q. Hamid // J. Allergy Clin. Immunol. 2007. Vol. 119. pp. 1282-1286.
10. Lødrup Carlsen K.C. Identification of asthma phenotypes in children / K.C. Lødrup Carlsen, M. Pijnenburg // ERS. 2011. Vol. 8, №1. pp. 38-44.

УДК 616.248-036.1:612.017.1 -053.2:577.15

Иммунологические особенности тяжелой бронхиальной астмы у детей в зависимости от типа ацетилирования

Светлана Ивановна Тарнавская

Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина
Кандидат медицинских наук, доцент
E-mail: svetikpro7@mail.ru

Аннотация. Проведение комплексного клинико-параclinicalического обследования 53 детей, больных тяжелой бронхиальной астмой позволило установить повышение относительного содержания CD22 – лимфоцитов (относительный риск – 2,1, соотношение шансов – 3,8) и интерлейкина-5 (относительный риск – 1,8, соотношение шансов – 3,4) в сыворотке крови пациентов с быстрым ацетиляторным статусом, которые отражали реализацию эозинофильного воспаления респираторного тракта. У детей с медленным типом ацетилирования фенотип тяжелой астмы, вероятно формировался при участии других механизмов, наличие которых подтверждали корреляционные связи содержания ИЛ-8 с повышением функциональной активности нейтрофилов крови по данным НСТ-теста ($r=0,5; p<0,05$) и гиперреактивностью бронхов ($r=0,9; p<0,05$).

Ключевые слова: дети; бронхиальная астма; тип ацетилирования; иммунологические механизмы.