



Концентрации цитокинов при бронхиальной астме у пациентов в зависимости от степени контроля заболевания

Н. А. Ильенкова, О. С. Коноплева

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого

Цель исследования: определить содержание медиаторов воспаления (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, ФНО- α) при atopической бронхиальной астме (АБА) у детей с позиции контроля над течением болезни.

Дизайн: открытое проспективное нерандомизированное сравнительное клиническое исследование.

Материалы и методы. В исследование входили 110 детей с верифицированным диагнозом среднетяжелой АБА: контролируемого течения (КАБА, $n = 59$) и неконтролируемого течения (НАБА, $n = 51$). Группу контроля составляли практически здоровые дети без признаков атопии в личном и семейном анамнезе ($n = 33$). Концентрации цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, ФНО- α) в сыворотке крови определяли путем твердофазного иммуноферментного анализа.

Результаты. АБА — хроническое воспалительное заболевание. Даже при отсутствии клинических проявлений воспалительный процесс носит персистирующий характер, что отразилось в статистически значимом повышении концентраций ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, ФНО- α при АБА независимо от уровня контроля в сравнении с группой детей без признаков атопии. Изучение содержания цитокинов в группах КАБА и НАБА показало, что повышенные концентрации ИЛ-4, ИЛ-10, ФНО- α статистически значимо чаще встречаются при неконтролируемом течении АБА.

Заключение. Показана практическая значимость определения концентраций ИЛ-4, ИЛ-10, ФНО- α в сыворотке крови в качестве дополнительного теста, отражающего персистенцию воспаления при неконтролируемом течении АБА у детей.

Ключевые слова: атопия, бронхиальная астма, дети, цитокины, уровень контроля.



The Dependency of Cytokine Concentrations in Asthmatic Patients on the Degree of Disease Control

N. A. Ilyenkova, O. S. Konopleva

Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

Study Objective: To determine the levels of inflammatory mediators (IL-2, IL-4, IL-10, and TNF- α) in children with atopic asthma (AA) in terms of disease control.

Study Design: This was an open-label prospective non-randomized comparative clinical study.

Materials and Methods: One hundred and ten children with a verified diagnosis of moderate-to-severe AA were enrolled into the study: controlled (CAA, $n = 59$) and uncontrolled (UCAA, $n = 51$) cases. The control group included almost healthy children without any signs of atopic diseases in personal or family history ($n = 33$). Serum concentrations of cytokines (IL-2, IL-4, IL-10, and TNF- α) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay.

Study Results: AA is a chronic inflammatory disease. Even in the absence of clinical manifestations, inflammation persists. In our study, it was reflected in a statistically significant increase in IL-2, IL-4, IL 10, and TNF- α concentrations in AA patients, regardless of the level of control, compared to those in children without signs of atopy. The study of cytokine levels in CAA and UCAA showed that increased concentrations of IL-4, IL-10, and TNF- α were statistically more frequently identified in uncontrollable AA.

Conclusion: This study showed practical significance of determining serum concentrations of IL-4, IL-10, and TNF- α as an additional test reflecting persistence of inflammation in children with uncontrollable AA.

Keywords: atopy, asthma, children, cytokines, level of control.

Бронхиальная астма (БА) — одно из самых распространенных хронических воспалительных заболеваний органов дыхания в детском возрасте, приводящее к ранней инвалидизации [1–3]. Несмотря на успехи, достигнутые в изучении патогенеза БА, многие этапы формирования и модификации течения этого заболевания в настоящее время не совсем ясны. Вероятно, отсутствие адекватной регуляции, обусловлено особенностями эндогенной регуляции, осуществляемой цитокинами — модификаторами как неспецифических воспалительных процессов, так и антигенспецифического иммунного ответа [4–7]. Отсутствие адекватного лечения БА в детском возрасте с годами приводит к прогрессированию заболевания. У взрослого человека уже отмечаются учащенные приступы удушья,

переходящие в астматический статус, появляются признаки дыхательной недостаточности, наблюдаются осложнения со стороны других систем организма.

Общепринятой считается теория, согласно которой аллергические заболевания обусловлены нарушением регуляции в иммунной системе, связанной с активацией аллергенспецифических клонов Т-лимфоцитов-хелперов, называемых Т-хелперами 2-го типа (Th2). Функциональная активность Th2 связана с секретируемыми ими цитокинами, в основном с ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13 [8–10]. Цитокины Th2-лимфоцитов поддерживают биосинтез иммуноглобулина Е и некоторых других иммуноглобулинов (гуморальный иммунный ответ), а также участвуют в развитии аллергического воспаления, активируя тучные клетки и эозинофилы [11, 12].

Ильенкова Наталья Анатольевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней с курсом последипломного образования, заведующая педиатрическим отделением Университетской клиники ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. E-mail: ilenkova1@mail.ru

Коноплева Ольга Сергеевна — к. м. н., ассистент кафедры детских болезней с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. E-mail: olya_tyutina@mail.ru

Безусловно, существует необходимость в дальнейшем изучении особенностей цитокинового статуса, направленном на выявление маркеров персистирующего воспаления дыхательных путей при атопической бронхиальной астме (АБА), для достижения контроля над заболеванием.

Цель исследования: определить содержание медиаторов воспаления (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, ФНО- α) при АБА у детей с позиции контроля над течением болезни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проведена на базе детского аллергологического отделения Красноярской краевой клинической больницы. В соответствии с поставленной целью выделены группы исследования: первая — больные среднетяжелой АБА с контролируемым течением заболевания (КАБА, $n = 59$, средний возраст — $12,5 \pm 1,60$ года), вторая — больные среднетяжелой АБА с неконтролируемым течением заболевания (НАБА, $n = 51$, средний возраст — $13,1 \pm 2,77$ года). Контрольную группу составили практически здоровые дети без признаков атопии в личном и семейном анамнезе ($n = 33$, средний возраст — $13,6 \pm 2,54$ года).

Диагноз, степень тяжести, уровень контроля над течением заболевания устанавливали в соответствии с рекомендациями, изложенными в докладе рабочей группы Global Initiative for Asthma (GINA) 2015 г. Все дети, больные АБА, на протяжении трех последних месяцев получали монотерапию или комбинированную базисную терапию в высоко-/среднетерапевтических дозах.

Концентрации цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, ФНО- α) в сыворотке крови определяли путем твердофазного ИФА с помощью тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Уровни цитокинов анализировали с позиций перцентильных величин для каждого цитокина. Значения концентраций были разделены на ранги: «низкие» (ниже 10-го перцентиля), «ниже среднего» (10–25-й перцентили), «средние» (25–75-й перцентили), «выше среднего» (75–90-й перцентили) и «высокие» (выше 90-го перцентиля).

Для оценки диагностической значимости уровней цитокинов в сыворотке крови определяли диагностическую чувствительность (ДЧ) — долю лиц с положительным результатом анализа среди больных с изучаемым симптомокомплексом; диагностическую специфичность (ДС) — долю лиц с отрицательным результатом теста в контрольной группе; диагностическую эффективность (ДЭ) — среднее между ДЧ и ДС; прогностическую ценность положительных

результатов (ПЦПР) и прогностическую ценность отрицательных результатов (ПЦОР).

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере AMD Athlon. По результатам исследования в пакете электронных таблиц MS Excel 2003 была сформирована база данных, на основе которой с помощью статистических пакетов прикладных программ Windows XP Professional версии 2002 (service pack 2) и Statistica 8.0 выполняли статистический анализ. Для описания количественных данных, не подчиняющихся нормальному закону распределения, применяли непараметрический U-критерий Манна — Уитни. Данные в таблицах и тексте представлены в виде медианы и 25-го и 75-го квартилей (Me [C_{25} ; C_{75}]). При проверке статистических гипотез о существовании различий между показателями разных групп критический уровень значимости (p) принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ показал увеличение концентраций цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, ФНО- α) при АБА по сравнению с контрольной группой независимо от уровня контроля над течением заболевания (табл. 1). С целью определения предикторов неконтролируемого течения болезни был проведен сравнительный анализ концентраций цитокинов в сыворотке крови при наличии и отсутствии контроля над течением АБА (см. табл. 1).

Уровни воспалительных цитокинов в целевых и контрольной группах оценивались по медиане и интерквартильному размаху. В связи с высокой вариабельностью значений медиан в целевых группах статистически значимых различий выявить не удалось, поэтому был проведен анализ уровней цитокинов в сыворотке крови с позиций перцентильных величин для каждого цитокина (табл. 2).

Исследование результатов показало, что высокие (выше 90-го перцентиля) концентрации ИЛ-4 в группе с неконтролируемым течением болезни имеются у 8 (15,7%) пациентов против 1 (1,7%) больного в группе контролируемого течения АБА ($p < 0,001$). Аналогичные результаты получены при оценке частоты концентраций ИЛ-4 выше среднего (75–90-й перцентили) в группах НАБА и КАБА: 28 (54,9%) и 12 (20,3%) соответственно ($p < 0,001$) (рис. 1).

Распределение пациентов с учетом концентрации ИЛ-10 в пределах перцентильных величин выявило, что концентрации ИЛ-10 выше среднего (75–90-й перцентили) в сыворотке крови чаще встречаются при НАБА (37,3%, $n = 19$), чем при КАБА (3,4%, $n = 2$), $p < 0,05$ (рис. 2). Статистически значимых различий в других рангах перцентилей не было.

Таблица 1

Концентрации цитокинов в сыворотке крови у детей, больных атопической бронхиальной астмой, при наличии и отсутствии контроля над течением заболевания, пг/мл (Me [C_{25} ; C_{75}])

Группы	Интерлейкин 2	Интерлейкин 4	Интерлейкин 10	Фактор некроза опухоли α
КАБА ₁ ($n = 59$)	24,06 [7,96; 38,40]	5,27 [2,85; 7,80]	36,52 [20,50; 48,70]	16,61 [5,29; 29,50]
НАБА ₂ ($n = 51$)	11,80 [8,50; 30,57]	5,83 [3,97; 14,80]	37,39 [21,70; 42,60]	25,60 [18,60; 31,48]
Контрольная группа ₃ ($n = 33$)	5,20 [2,44; 7,20]	2,45 [0,84; 4,99]	15,89 [6,74; 27,80]	6,63 [2,58; 11,87]
P (критерий Манна — Уитни)	$p_{1,2} = 0,084$ $p_{1,3} = 0,006$ $p_{2,3} = 0,005$	$p_{1,2} = 0,48$ $p_{1,3} = 0,0019$ $p_{2,3} < 0,001$	$p_{1,2} = 0,98$ $p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,001$	$p_{1,2} = 0,006$ $p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,001$

Примечание. Здесь и в последующих таблицах и диаграммах КАБА и НАБА — контролируемая и неконтролируемая атопическая бронхиальная астма соответственно.

Концентрации цитокинов для каждого перцентиля при atopической бронхиальной астме контролируемого и неконтролируемого течения, пг/мл

Цитокины	Группы	Me [C ₂₅ ; C ₇₅]	Перцентили						
			P ₅	P ₁₀	P ₂₅	P ₅₀	P ₇₅	P ₉₀	P ₉₅
Интерлейкин 2	контроль (n = 33)	5,20 [2,44; 7,20]	1,36	4,66	7,41	12,00	20,4	29,5	32,8
	КАБА (n = 59)	24,06 [7,96; 38,40]	4,47	5,21	6,74	12,70	34,1	56,9	105,0
	НАБА (n = 51)	11,80 [8,50; 30,57]	1,35	3,91	7,31	10,80	28,7	72,2	123,0
Интерлейкин 4	контроль (n = 33)	2,45 [0,84; 4,99]	0,07	0,13	0,32	1,10	1,59	1,61	1,7
	КАБА (n = 59)	5,27 [2,85; 7,80]	0,99	1,15	1,71	3,84	5,89	9,16	22,4
	НАБА (n = 51)	5,83 [3,97; 14,80]	1,38	1,84	3,60	4,92	15,0	25,8	33,0
Интерлейкин 10	контроль (n = 33)	15,89 [6,74; 27,80]	1,18	1,28	2,26	4,61	13,9	20,6	27,2
	КАБА (n = 59)	36,52 [20,50; 48,70]	2,88	3,55	10,40	21,30	39,3	53,6	78,9
	НАБА (n = 51)	37,39 [21,70; 42,60]	3,40	7,98	20,50	33,60	41,6	89,1	142,0
Фактор некроза опухоли α	контроль (n = 33)	6,63 [2,58; 11,87]	2,29	2,58	2,98	3,93	5,07	10,6	112,0
	КАБА (n = 59)	16,61 [5,29; 29,50]	3,62	4,75	10,70	15,80	28,7	34,2	49,6
	НАБА (n = 51)	25,60 [18,60; 31,48]	7,91	12,6	17,40	25,10	35,7	74,6	104,0

Рис. 1. Уровни распределения интерлейкина 4 в сыворотке крови при контролируемом и неконтролируемом течении atopической бронхиальной астмы, %.

* P < 0,001

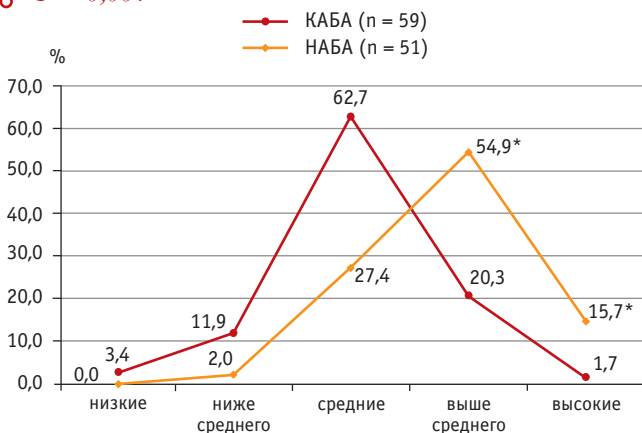


Рис. 2. Уровни распределения интерлейкина 10 в сыворотке крови при контролируемом и неконтролируемом течении atopической бронхиальной астмы, %.

* P < 0,05

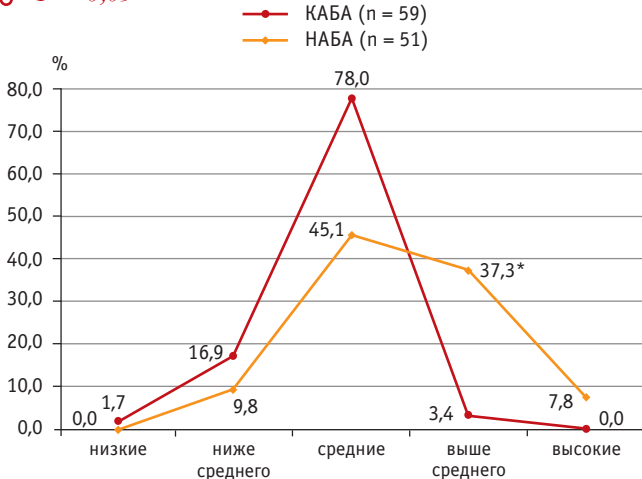
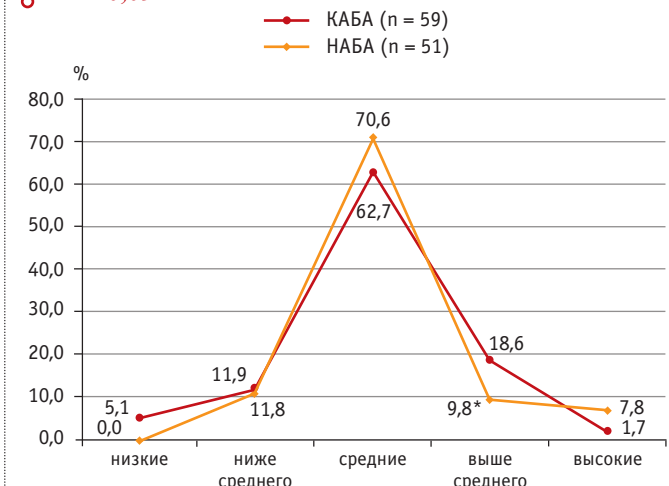


Рис. 3. Уровни распределения интерлейкина 2 в сыворотке крови при контролируемом и неконтролируемом течении atopической бронхиальной астмы, %.

* P = 0,03

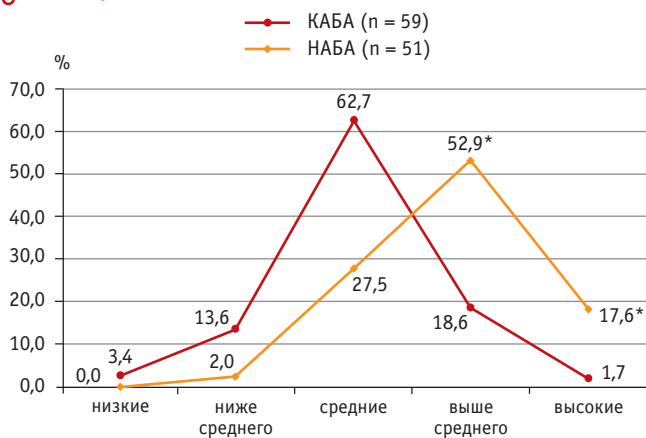


Распределение больных АБА с учетом значений концентрации ИЛ-2 в пределах перцентильных величин показало, что при НАБА уровни ИЛ-2 выше среднего (75–90-й перцентили) в сыворотке крови встречаются реже, чем при КАБА: в первом случае показатель составил 5 (9,8%), во втором — 11 (18,6%), p = 0,03. Выявлено также, что высокие (выше 90-го перцентиля) концентрации ИЛ-2 при неконтролируемой астме имеются у 4 (7,8%) пациентов против 1 (1,7%) в группе контролируемого течения болезни, но эти различия статистически незначимы (p = 0,68) (рис. 3).

Распределение больных АБА с учетом концентрации ФНО-α в пределах перцентильных величин показало, что при НАБА уровни ФНО-α выше среднего (75–90-й перцентили) в сыворотке крови характерны для большего числа детей, чем при КАБА: 27 (52,9%) против 11 (18,6%) соответственно (p < 0,001). Высокие (выше 90-го перцентиля) концентрации ФНО-α при неконтролируемой астме выявлены у 9 (17,6%) пациентов против 1 (1,7%) в группе

Рис. 4. Уровни распределения фактора некроза опухоли α в сыворотке крови при контролируемом и неконтролируемом течении атопической бронхиальной астмы, %.

* $P < 0,001$



контролируемого течения болезни, эти различия также статистически значимы ($p < 0,001$) (рис. 4).

В целях оценки диагностической значимости уровней цитокинов при отсутствии контроля над течением АБА в ка-

честве стандартного метода сравнения были взяты критерии неконтролируемого течения АБА (GINA, 2015).

Расчеты показали, что по уровню ИЛ-4 в сыворотке крови ДЧ составляет 85,4%, ДС — 94,9%, ДЭ — 89,1%; при этом ПЦПР и ПЦОР были равны 95,5% и 8,0% соответственно.

По содержанию ИЛ-10 в сыворотке крови ДЧ равнялась 92,1%, ДС — 91,5%, ДЭ — 91,8%; для ПЦПР и ПЦОР были получены значения 90,3% и 6,7% соответственно.

Анализ уровня ИЛ-2 в сыворотке крови показал, что его ДЧ равна 74,5%, ДС — 79,6%, ДЭ — 77,2%; ПЦПР составила 76,0%, а ПЦОР — 22,0%.

По концентрации ФНО- α в сыворотке крови ДЧ составила 89,2%, ДС — 93,2%, ДЭ — 82,8%; при этом показатель ПЦПР был равен 89,7%, а ПЦОР — 22,0%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании продемонстрирована значимость определения концентраций цитокинов в сыворотке крови. Выявлена бóльшая частота встречаемости повышенных уровней ИЛ-4, ИЛ-10 и ФНО- α при неконтролируемом течении атопической бронхиальной астмы (АБА) у детей, что позволяет рассматривать данные маркеры в качестве дополнительного диагностического теста, отражающего персистенцию воспаления в дыхательных путях при АБА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет; 2017. 160 с. [Natsional'naya programma "Bronkhial'naya astma u detei. Strategiya lecheniya i profilaktika". 5-e izd., pererab. i dop. M.: Original-maket; 2017. 160 s. (in Russian)]
2. Ильенкова Н. А., Черепанова И. В., Демко И. В. Анализ предсказателей реализации атопического марша у детей. Аллергия. 2017; 71: 570. [Il'enkova N. A., Cherepanova I. V., Demko I. V. Analiz predskazatelei realizatsii atopicheskogo marsha u detei. Allergiya. 2017; 71: 570. (in Russian)]
3. Ильенкова Н. А., Терещенко С. Ю., Алексеева О. В. Анализ уровня INF гамма и IL-4 у детей с бронхиальной астмой (БА), инфицированных Mycoplasma pneumoniae, Chlamydomphila pneumoniae. Аллергология. 2015; 70: 356–7. [Il'enkova N. A., Tereshchenko S. Yu., Alekseeva O. V. Analiz urovnya INF gamma i IL-4 u detei s bronkhial'noi astmoi (BA), infitsirovannykh Mycoplasma pneumoniae, Chlamydomphila pneumoniae. Allergologiya. 2015; 70: 356–7. (in Russian)]
4. Смольникова М. В., Смирнова С. В., Ильенкова Н. А., Коноплева О. С. Иммунологические маркеры неконтролируемого течения атопической бронхиальной астмы у детей. Мед. иммунология. 2017; 19 (4): 453–60. [Smol'nikova M. V., Smirnova S. V., Il'enkova N. A., Konopleva O. S. Immunologicheskie markery nekontroliruemogo techeniya atopicheskoi bronkhial'noi astmy u detei. Med. immunologiya. 2017; 19(4): 453–60. (in Russian)]
5. Ohta K., Nagase H., Suzukawa M., Ohta S. Antibody therapy for the management of severe asthma with eosinophilic inflammation. Int. Immunol. 2017; 29(7): 337–43. DOI: 10.1093/intimm/dxx045.
6. Демко И. В., Чубарова С. В., Крапошина А. Ю. Взаимосвязь маркеров системного воспаления и клинических и функциональных показателей при синдроме ACOS. Аллергия. 2017;

- 71: 600. [Demko I. V., Chubarova S. V., Kraposhina A. Yu. Vzaimosvyaz' markerov sistemnogo vospaleniya i klinicheskikh i funktsional'nykh pokazatelei pri sindrome ACOS. Allergiya. 2017; 71: 600. (in Russian)]
7. Намазова-Баранова Л. С., ред. Аллергия у детей: от теории к практике. М.: Союз педиатров России; 2011. 668 с. [Namazova-Baranova L. S., red. Allergiya u detei: ot teorii k praktike. M.: Soyuz pediatrov Rossii; 2011. 668 s. (in Russian)]
8. Кетлинский С. А., Симбирцев А. С. Цитокины. СПб.: Фолиант; 2008. 552 с. [Ketlinskii S. A., Simbircev A. S. Tsitokiny. SPb.: Foliant; 2008. 552 s. (in Russian)]
9. Гурьева Л. Л. Сывороточное содержание иммунорегуляторных цитокинов у детей, больных атопической бронхиальной астмой с различной степенью контроля заболевания. Мед. вестник Башкортостана. 2014; 9 (3): 61–5. [Gur'eva L. L. Syvorotochnoe sodержание immunoregulyatornykh tsitokinov u detei, bol'nykh atopicheskoi bronkhial'noi astmoi s razlichnoi stepen'yu kontrolya zabolevaniya. Med. vestnik Bashkortostana. 2014; 9(3): 61–5. (in Russian)]
10. Li J., Lin L.H., Wang J., Peng X., Dai H.R., Xiao H. et al. Interleukin-4 and interleukin-13 pathway genetics affect disease susceptibility, serum immunoglobulin E levels, and gene expression in asthma. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2014; 113(2): 173–9. DOI: 10.1016/j.anaai.2014.05.004.
11. Singh M., Agarwal A., Chatterjee B., Chauhan A., Das R.R., Paul N. Correlation of cutaneous sensitivity and cytokine response in children with asthma. Lung India. 2017; 34(6): 506–10. DOI: 10.4103/lungindia.lungindia_357_16.
12. Cui A.H., Zhao J., Liu S.X., Hao Y.S. Associations of IL-4, IL-6, and IL-12 levels in peripheral blood with lung function, cellular immune function, and quality of life in children with moderate-to-severe asthma. Medicine (Baltimore). 2017; 96(12): e6265. DOI: 10.1097/MD.0000000000006265. D

Библиографическая ссылка:

Ильенкова Н. А., Коноплева О. С. Концентрации цитокинов при бронхиальной астме у пациентов в зависимости от степени контроля заболевания // Доктор.Ру. 2018. № 4 (148). С. 44–47.

Citation format for this article:

Il'yenkova N. A., Konopleva O. S. The Dependency of Cytokine Concentrations in Asthmatic Patients on the Degree of Disease Control. Doctor.Ru. 2018; 4(148): 44–47.