

УДК 616.248: 616.34 – 053.2: 577.175.1

**ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С  
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИЕЙ  
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА**

***Юрий Кононович Больбот***

*Профессор, д.мед.н., Государственное учреждение «Днепропетровская  
медицинская академия МЗ Украины», г.Днепропетровск, Украина  
bolbot.u@gmail.com*

***Каличевская Марина Владимировна***

*Ассистент, Государственное учреждение «Днепропетровская  
медицинская академия МЗ Украины», г.Днепропетровск, Украина  
marinak256@mail.ru*

***Аннотация.*** В статье представлены результаты изучения особенностей продукции интерферона- $\gamma$  и интерлейкинов -4, -5 и -13 у детей с бронхиальной астмой и сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта. Наличие заболеваний пищеварительного тракта у детей с бронхиальной астмой сопровождается достоверным повышением сывороточных концентраций указанных цитокинов в сравнении с детьми с бронхиальной астмой без патологии желудочно-кишечного тракта, что препятствует достижению полного контроля симптомов бронхиальной астмы.

***Ключевые слова:*** дети, бронхиальная астма, патология желудочно-кишечного тракта, цитокины.

**THE CHARACTERISTICS OF CYTOKINE STATUS IN CHILDREN  
WITH BRONCHIAL ASTHMA AND CONCOMITANT DISEASES OF  
THE GASTROINTESTINAL TRACT**

***Yuriy Kononovich Bolbot***

*Professor, MD, State Establishment “Dnepropetrovsk Medical Academy of  
Ministry of Health of Ukraine”, Dnepropetrovsk, Ukraine*

*bolbot.u@gmail.com*

***Kalichevskaya Marina Vladimirovna***

*Assistant Professor, State Establishment “Dnepropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine”, Dnepropetrovsk, Ukraine*

*marinak256@mail.ru*

***Abstract.*** *The results of study of the characteristics of interferon- $\gamma$  and interleukin -4, -5, -13 production in children with bronchial asthma (BA) and co-morbidities of the upper gastrointestinal tract (UGT) are presented. Gastroduodenal diseases in children with asthma are associated with a significant increase in serum concentrations of the cytokines in comparison with children with asthma without gastrointestinal pathology.*

***Keywords:*** *children, bronchial asthma, pathology of upper departments of gastrointestinal tract, cytokines.*

Бронхиальная астма относится к числу наиболее распространенных заболеваний в детском возрасте и составляет 5-15% всех аллергических заболеваний у детей [6]. Высокий процент ассоциации (более 80%) бронхиальной астмы и патологии гастродуоденальной зоны является основанием для подробного изучения данной проблемы [1, 8]. Современные рекомендации лечения и мониторинга больных бронхиальной астмой базируются на оценке тяжести болезни или ее контроля. К иммунологическим критериям оценки уровня контроля заболевания можно отнести оценку активности воспаления бронхов по результатам исследования уровня продукции аллергических цитокинов [2, 5]. Если для детей с бронхиальной астмой типично классическое аллергическое воспаление бронхов как результат IgE-опосредованной гиперчувствительности немедленного типа, то для бронхиальной астмы, сопровождающейся патологией пищеварительного тракта, характерны различные варианты воспаления бронхов [3, 4]. При этом аллергическое воспаление присутствует всегда, как неотъемлемая часть бронхиальной астмы, но его течение

осложняется другими типами воспаления (инфекционным, аутоиммунным), что меняет цитокиновый профиль и отражается на клинической картине заболевания [8]. Однако, иммунологические механизмы, обуславливающие усиление аллергического воспаления в бронхах при наличии сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта, изучены недостаточно.

Учитывая это, **целью** исследования стало изучение особенностей продукции интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) и интерлейкинов 4, -5 и -13 (IL4, IL5, IL13), как маркеров интенсивности аллергического воспаления, у детей с бронхиальной астмой и сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта.

### **Материалы и методы исследования**

Обследовано 120 детей и подростков с бронхиальной астмой в возрасте от 6 до 18 лет. При клинко-эндоскопическом обследовании у 78 детей (основная группа) выявлена патология верхних отделов пищеварительного тракта, в том числе хронический гастрит у 78,2%, хронический дуоденит у 71,8%, язвенная болезнь луковицы двенадцатиперстной кишки у 24,4%, гастроэзофагальная рефлюксная болезнь у 37,2%, сочетанная патология – у 76,9% детей. Группу сравнения составили 42 ребенка с бронхиальной астмой без патологии пищеварительного тракта. Дети, которые находились в приступном периоде бронхиальной астмы, а также те, которые имели обострение другой (не гастроэнтерологической) сопутствующей хронической патологии в исследование не включались.

Для оценки интенсивности процессов аллергического воспаления в бронхах определяли уровни концентраций интерферона- $\gamma$ , интерлейкина-4, интерлейкина-5 и интерлейкина-13 в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с помощью наборов фирмы "Diaklone" (Франция) до и через 7 дней после стандартного лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта. Лечение гастродуоденальной патологии включало эрадикационную терапию (при выявлении инфекции *H.pylori*), антацидные или антисекреторные препараты, прокинетики и пробиотики.

Референтные значения уровней сывороточных концентраций цитокинов получены при обследовании 20 здоровых детей.

Для статистической обработки полученных данных применялся пакет прикладных программ STATISTICA 6.1.

### **Результаты и их обсуждение**

Проведенное исследование показало, что наличие патологии желудочно-кишечного тракта у детей с бронхиальной астмой сопровождается повышением уровня сывороточного IFN- $\gamma$ . Уровень IFN- $\gamma$  у детей основной группы составил в среднем  $(8,66 \pm 0,35)$  пг/мл, тогда как в группе сравнения этот показатель был ниже показателей группы контроля (таблица 1), что совпадает с данными литературы [5]. Уровень IFN- $\gamma$  изменялся в зависимости от характера поражений слизистой оболочки пищеварительного тракта, выявленном при эндоскопическом обследовании. Наиболее высокие его значения отмечались при наличии деструктивных процессов в слизистой оболочке и составили  $(10,51 \pm 0,4)$  пг/мл против  $(7,28 \pm 0,5)$  пг/мл у детей с поверхностными поражениями ( $p < 0,01$ ). Это может свидетельствовать об активном участии интерферона- $\gamma$  в процессах альтерации при хронической патологии органов пищеварения у детей с бронхиальной астмой. Эти данные подтверждаются наличием прямых корреляционных связей средней силы между уровнем сывороточного IFN- $\gamma$  и наличием эндоскопических изменений в виде эрозивного эзофагита и эрозивного бульбита ( $R=0,35$  и  $R=0,4$  соответственно,  $p < 0,05$ ).

При наличии *H. pylori*-инфекции, напротив, уровень IFN- $\gamma$  в сыворотке крови был ниже, чем у детей с *H. pylori*-негативной патологией ЖКТ (соответственно  $(8,47 \pm 0,44)$  пг/мл и  $(9,69 \pm 0,52)$  пг/мл,  $p < 0,05$ ). Возможно, это связано с тем, что у детей с атопией, и в частности с атопической бронхиальной астмой, подавляется полноценный Th-1 ответ при бактериальном воспалении [7].

У детей основной группы наблюдалось повышение концентраций сывороточного IL4, в среднем в 2 раза, по сравнению с детьми с

бронхиальной астмой, которые не имели проблем со стороны желудочно-кишечного тракта (соответственно  $(1,04 \pm 0,1)$  пг/мл и  $(0,57 \pm 0,04)$  пг/мл,  $p < 0,05$ ). В обеих группах наиболее высокие значения содержания IL4 в сыворотке крови отмечались у детей со среднетяжелым течением астмы.

Сывороточные концентрации IL5 и IL13 были повышены по сравнению с контролем у детей обеих исследуемых групп (таблица 1). При этом достоверной разницы между средними значениями этих показателей в исследуемых группах не было. В то же время, у детей с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта при легком персистирующем течении астмы сывороточные концентрации IL5 и IL13 не отличались от нормы, и возрастали при среднетяжелом течении бронхиальной астмы ( $(6,02 \pm 0,45)$  пг/мл и  $(12,84 \pm 0,52)$  пг/мл соответственно), существенно превышая не только показатели контроля, но и аналогичные показатели группы сравнения ( $(3,78 \pm 0,16)$  пг/мл и  $(3,33 \pm 0,14)$  пг/мл соответственно). При тяжелом течении астмы у детей основной группы сывороточные концентрации IL5 и IL13 резко снижались ( $(3,88 \pm 0,25)$  пг/мл и  $(4,62 \pm 0,49)$  пг/мл соответственно), что свидетельствует скорее об исчерпании компенсаторных возможностей, чем о нормализации продукции цитокинов.

Наличие инфекции *H.pylori*, также как деструктивный характер поражений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта сопровождалось достоверным повышением уровня IL13, тогда как на уровне сывороточных концентраций IL4 и IL5 эти факторы не влияли.

После окончания лечения патологии органов пищеварения отмечалось улучшение показателей контроля бронхиальной астмы, которое сопровождалось достоверным снижением концентраций IFN- $\gamma$ , IL5, IL13 и тенденцией к снижению содержания IL4 в сыворотке крови. При этом, сывороточные концентрации IFN- $\gamma$  и IL5 приблизились к нормальным значениям, а уровень IL13 хотя и не достиг показателей здоровых детей, стал достоверно ниже аналогичного показателя детей из группы сравнения.

**Вывод.** Представленные данные свидетельствуют, что при наличии сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта у детей с бронхиальной астмой отмечается повышение содержания в сыворотке крови IFN- $\gamma$ , а также интерлейкинов – 4, –5 и –13, что косвенно указывает на более высокую интенсивность процессов аллергического воспаления у данного контингента больных. Клинически это выражается в тенденции к снижению уровня контроля симптомов бронхиальной астмы при адекватной базисной терапии. О неблагоприятном влиянии сопутствующей патологии пищеварительного тракта свидетельствует тот факт, что после ее успешного лечения, улучшается контроль астмы, что совпадает со снижением, а в отдельных случаях даже нормализацией уровня исследуемых цитокинов.

Таким образом, у детей, больных бронхиальной астмой, нужно целенаправленно выявлять и своевременно лечить сопутствующую патологию ЖКТ. Представляется перспективным проведение дальнейшего пролонгированного мониторингования клинико-иммунологических параметров у больных бронхиальной астмой с сопутствующей патологией ЖКТ с целью определения эффективности стандартных подходов к лечению гастродуоденальных заболеваний у больных астмой.

Таблица 1.

**Уровни концентраций IFN- $\gamma$ , IL4, IL5, IL13 в сыворотке крови у детей  
исследуемых групп**

Показатель	IFN- $\gamma$ , пг/мл	IL4, пг/мл	IL5, пг/мл	IL13, пг/мл
Основная группа до лечения патологии ЖКТ, n=78	8,66 $\pm$ 0,35 <sup>°*</sup>	1,04 $\pm$ 0,1 <sup>°*</sup>	4,74 $\pm$ 0,25 <sup>°*</sup>	8,18 $\pm$ 0,63 <sup>°</sup>
Основная группа после лечения патологии ЖКТ, n=78	6,46 $\pm$ 0,13 <sup>#°*</sup>	0,88 $\pm$ 0,07 <sup>*</sup>	3,99 $\pm$ 0,11 <sup>#°*</sup>	4,91 $\pm$ 0,28 <sup>#°*</sup>
Группа сравнения, n=42	5,58 $\pm$ 0,05 <sup>°</sup>	0,57 $\pm$ 0,04 <sup>°</sup>	5,58 $\pm$ 0,35 <sup>°</sup>	8,12 $\pm$ 1,24 <sup>°</sup>
Контрольная группа, n=20	6,0 $\pm$ 0,08	0,23 $\pm$ 0,02	3,73 $\pm$ 0,06	2,2 $\pm$ 0,06

Примечание. 1. <sup>\*</sup> - вероятность отличий от показателей группы сравнения более 99% (p<0,01);

2. <sup>°</sup> - вероятность отличий от показателей группы контроля более 95% (p<0,05);

3. <sup>#</sup> - вероятность отличий от показателей до лечения более 99% (p<0,01).

### Список литературы:

1. Аршба С. К. Современные аспекты сочетанной патологии: бронхиальная астма и заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей /С.К.Аршба // Педиатрическая фармакология. – 2008. – № 5(4). – С. 70–75.
2. Варюшина Е. А. Инфекция *Helicobacter pylori*: регуляторная роль цитокинов при воспалении и аллергии /Е. А. Варюшина, А. С. Симбирцев // Российский аллергологический журнал. – 2010. – № 2. – С. 13-22.
3. Кононов Л. В. Цитопротекция слизистой оболочки желудка: молекулярно-клеточные механизмы / Л.В.Кононов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – Т. 16, № 3. – С. 12-16.
4. Победьонна Г. П. Поширеність, особливості клініки і патогенезу бронхіальної астми, поєднаної з патологією органів травлення / Г. П. Победьонна, О. Г. Солоня // Вісник СумДУ. Серія Медицина. – 2012. – № 2. – С. 86-94
5. Шахова О.О. Результати імунологічних і алергологічних обстежень хворих на бронхіальну астму підлітків / О.О. Шахова // Здоровье ребёнка. – 2011. – № 5 (32). – С. 72-75.
6. Global strategy for asthma management and prevention (updated 2014): Global Initiative for Asthma (GINA). [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ginasthma.org>.
7. The neutrophil-activating protein of *Helicobacter pylori* down-modulates Th2 inflammation in ovalbumin-induced allergic asthma. / G. Codolo, P. Mazzi, A. Amedei [et al.] // Cell Microbiol. – 2008. - N10 (11). – P. 2355-63.
8. Vieira W. The impact of asthma on the gastrointestinal tract (GIT) / W. A.Vieira, E. Pretorius // J Asthma Allergy. –2010. – N 3. – P.123–130.



