

DIAGNOSTIC MARKERS OF ANTHRACYCLINE-INDUCED CARDIOMYOPATHY
IN CHILDREN WITH ACUTE LEUKEMIA

T. V. Shatynska (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

SHEI «Ivano-Frankivsk State Medical University»

The results of the survey 16 children with acute lymphoblastic leukemia, in which the resulting protocol chemotherapy using doxorubicin developed toxic anthracycline-induced cardiomyopathy. The control group was 20 healthy children of similar age studied. Distribution of research groups included age status and cumulative dose of doxorubicin. Studies of the cardiovascular system in children with acute leukemia was conducted before and at the end of each protocol chemotherapy. It is noted that the complaints of the cardiovascular system as palpitations and disruptions in the heart, cardialgia, autonomic crises occurred at the end of the first phase I protocol chemotherapy. Severity of complaints prevalent in patients with higher cumulative dose of doxorubicin. Noted a decrease in left ventricular contractile capacity and the development of myocardial ischemia in patients with acute leukemia at the end of the first phase II protocol. The increase pro-brain natriuretic peptide in all patients with acute lymphoblastic leukemia at the end of the first phase I protocols that can be considered as an early diagnostic marker of myocardial injury in these patients.

Key words: doxorubicin, cardiotoxicity, acute leukemia, children.

УДК 616.5–002.2:575

Надійшла 09.03.2013

Н. В. ЛЯХОВСЬКА¹, Н. Л. КУЦЕНКО¹, М. В. МИКИТЮК¹, І. П. КАЙДАШЕВ² (Полтава)**КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ АТОПІЧНОЇ
БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА ЇХ ЗВ'ЯЗОК З ПОКАЗНИКАМИ
Т-РЕГУЛЯТОРНИХ КЛІТИН І ЗАГАЛЬНОГО ІМУНОГЛОБУЛІНУ Е**¹НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики,²Українська медична стоматологічна академія

<kaidashev@yandex.ru> <lya-tesh@rambler.ru>

Алергічні захворювання є одними з найпоширеніших у світі. Наукові гіпотези щодо багатозначного характеру формування та етіології і патогенезу atopічної бронхіальної астми (АБА) постійно оновлюються. Метою нашого дослідження було вивчити взаємозв'язок показників гуморального та клітинного імунітету з особливостями клініко-анамнестичних даних у хворих на АБА. Встановлено, що АБА є генетично детермінованою патологією, здебільшого передається по материнській лінії, характеризується полісенсibiliзацією, найчастіше до побутових алергенів. АБА часто поєднується з іншими алергічними нозологіями (62,2 %) та захворюваннями травного каналу (44,4 %). За відсутності клінічних проявів захворювання рівні $CD4^+/CD25^+/Foxp3^+$, IgE та IL-4 у хворих на АБА вищі, ніж у практично здорових. При полівалентній алергії відмічається суттєве підвищення кількості IgE ($199,3 \pm 22,2$) та IL-4 ($79,2 \pm 16,5$) і зниження рівня експресії молекул $CD4^+/CD25^+/Foxp3^+$ порівняно з сенсibiliзацією до одного чи двох алергенів.

Ключові слова: atopічна бронхіальна астма, моновалентна, полівалентна алергія.

Алергічні захворювання, в тому числі алергічний риніт, астма, ринокон'юнктивіт, шлунково-кишкові симптоми, кропив'янка та екзема, є одними з найпоширеніших у світі [10]. Бронхіальна астма (БА) – глобальна проблема, оскільки в світі нараховується близько 300 млн осіб з даною патологією [11]. Грунтуючись на стандартизованих методах оцінки поширення БА у дорослих і дітей, можемо стверджувати, що даний показник у різних країнах світу становить від 1 до 18 % населення та має стійку тенденцію до збільшення. Зокрема, в Росії за останні 20 років поширення БА збільшилось майже у 2 рази і становить 10–15 % населення [8]. В Україні ці показники значно нижчі (0,3–0,5 %), що можна пояснити

гіподіагностикою БА [3]. Багатофакторний характер формування БА включає генетичну схильність, вплив навколишнього середовища, імунні та нейрогенні ланки неспецифічної і специфічної гіперреактивності, роль вірусно-мікробного чинника вимагає врахування кожного додаткового компонента, здатного впливати на перебіг БА [9].

При atopічній бронхіальній астмі (АБА) імунна відповідь проявляється у розвитку клітинних і гуморальних реакцій, однак цей розподіл достатньо умовний, оскільки імунна відповідь – єдиний процес, що включає різні клітинні елементи залежно від виду антигену з обов'язковою участю специфічних антитіл й інших гуморальних факторів [12].

Мета дослідження – вивчити взаємозв'язок показників гуморального та клітинного імунітету з особливостями клініко-анамнестичних даних у хворих на АБА для більш глибокого розуміння патогенезу даної патології.

Матеріали і методи. Нами обстежено 45 хворих на АБА. Діагноз АБА та ступінь її тяжкості встановлено відповідно до затверджених критеріїв (наказ МОЗ України №767 та міжнародні рекомендації GINA, 2011) на базі алергологічного і пульмонологічного відділення Полтавської обласної клінічної лікарні. Анамнестичні дані зібрані за допомогою анкетування з використанням спеціального опитувальника, розробленого НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». Сенсibilізацію до алергенів діагностовано проведенням шкірного тестування (прик-тест) з основними аероалергенами (побутові, пилкові, епідермальні, грибові) і харчовими алергенами (ТОВ «Імунолог», Вінниця). Обстеження проводили за відсутності у пацієнта загострення основного чи супутніх хронічних, гострих інфекційних захворювань та тяжкої супутньої патології, що могло б вплинути на результати дослідження (системні захворювання сполучної тканини, онкологічні та онкогематологічні захворювання, тяжкі інфекційні захворювання, клінічно значущі порушення обміну речовин). Фенотип лімфоцитів аналізували за визначенням рівнів експресії поверхневих антигенів клітин з використанням моноклональних антитіл CD4, CD25 (виробництво «Сорбент», Росія) та внутрішньоклітинного білка Fox P3 («eBioscience», США) методом проточної цитофлюориметрії на проточному цитофлюорометрі EPIC LX-MCL (Beckman Coulter, США) за програмою System II TM software визначали рівень загального IgE, інтерлейкіну-4 – ІЛ-4 (ТОВ «Укрмед-Дон», Україна) у сироватці крові за непрямим імуноферментним аналізом. Статистичний аналіз проведений за статистичним пакетом STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., USA) згідно з рекомендаціями.

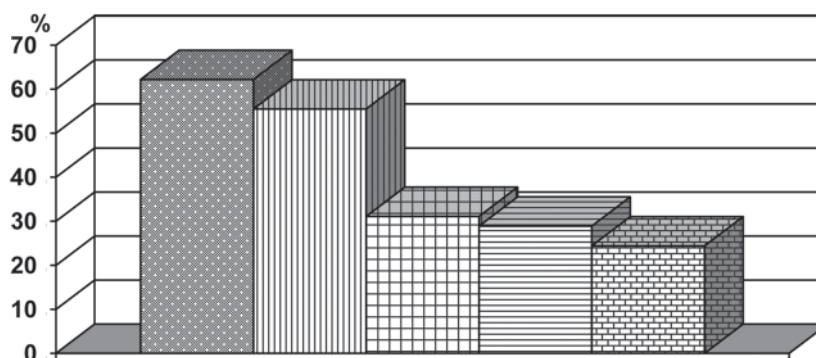
Результати та їх обговорення. Середній вік хворих становив 38,4 року (від 18 до 65 років). Серед обстежених було 27 (60 %) жінок і 18 (40 %) чоловіків. Середня тривалість перебігу АБА становила 10,2 року. У 5 (11,1 %) пацієнтів захворювання мало інтермітуючий характер, у 23 (51,2 %) був легкий ступінь перебігу АБА, у 17 (37,7 %) – середньої тяжкості.

Генетичну детермінованість АБА останнім часом розглядають як один з основних факторів в етіології та патогенезі даного захворювання [4]. Серед обстежених у 6,6 % хворих відмічалися алергічні прояви з боку обох батьків, матері – у 35,5 %, батька – у 22,73 %. Таким чином, передачу спадкової схильності до алергічних захворювань частіше відмічено за лінією матері, що узгоджується з даними літератури [7].

Відомим чинником у формуванні та розвитку БА є вплив навколишнього середовища [13]. Встановлено, що в обстежених хворих фактором ризику розвитку АБА були умови роботи, пов'язані з впливом хімічних речовин у минулому, утримання вдома тварин та тривале перебування в приміщенні з підвищеною вологістю.

Велике значення у виникненні та формуванні АБА має поява алергічної реакції в дитинстві, гормональні зміни, часті ГРВІ та перенесені бактеріальні інфекції [5]. У 22 (48,8 %) опитаних відмічали ранні прояви atopії у вигляді дерматиту в дитячому віці, з них лише у 13 (28,9 %) можна говорити про так званий

атопічний марш. Появу перших нападів задухи після перенесеної ГРВІ та/чи бактеріальних інфекцій відмітили 17 (37,7 %) осіб.



Спектр сенсibiлізації хворих на бронхіальну астму:

■ – побутові; ||| – пилкові; □ – харчові; ≡ – епідермальні; ⊞ – грибкові

При дослідженні спектра сенсibiлізації у обстежених виявлено, що найчастіше викликали напади утрудненого дихання побутові алергени – у 62,2 % (рисунок), серед них найбільший вплив мали бібліотечний та домашній пил з кліщем *Dermatophagoides farinea*, *Dermatophagoides pteronyssinus*; пір'я подушки, що збігається з даними літератури [1]. Друге місце посідають пилкові алергени (55,5 %), серед них пилок амброзії, хлібних злаків, тимофіївки, тополі, для яких характерні сезонність проявів та ознаки перехресної алергії [2].

Харчова алергія діагностована у 31,1 % осіб. Найтипovіший спектр харчових алергенів такий: цитрусові, мед, алергени яєчного білка. Сенсibiлізацію до епідермальних алергенів виявлено у 28,9 % осіб, до грибкових алергенів, представників групи *Penicillium* та групи *Aspergillus* – у 14,2 %. Взаємозв'язку між тривалістю захворювання та кількістю причинних алергенів не виявлено. Ознаки сенсibiлізації до трьох і більше алергенів (полівалентна алергія) відмічені у 42,2 % всіх обстежених, до одного алергену (моновалентна алергія) – у 22,2 %.

У 28 (62 %) хворих в анамнезі були прояви іншої алергічної патології (ринокон'юнктивіт, риніт, дерматит), що збігається з даними літератури [6]. Значна частина хворих вказували на перенесену соматичну патологію. Так, патологію жовчовивідних шляхів діагностували у 26,5 % обстежених, дисбіоз кишечника – у 35,6 %, виразкову хворобу та хронічний гастродуоденіт – у 15 %, прояви холецистопанкреатиту – у 24,4 %. Патологію ЛОР-органів анамнестично відмічено у 37,8 % хворих (здебільшого тонзиліт, фарингіт, синусит).

При лабораторному дослідженні в загальному аналізі крові достовірної різниці між показниками практично здорових та хворих на БА не відмічено, що характерно для ремісії.

Показники імунного статусу у хворих на атопічну бронхіальну астму залежно від алергосенсибілізації ($M \pm m$)

Показник	Практично здорові	Хворі на АБА (n = 45)	Хворі з моновалентною сенсibiлізацією (n = 10)	Хворі з полівалентною сенсibiлізацією (n = 20)
CD4 ⁺ /CD25 ⁺ /Foxp3 ⁺ , · 10 ⁹ в 1 л	0,04–0,07	0,07 ± 0,01	0,06 ± 0,01	0,04 ± 0,01
IgE, МО/мл	0–130	164,9 ± 13,9	116 ± 17,5	199,3 ± 22,2
IL-4, пг/мл	0–20	59,3 ± 8,02	34,5 ± 4,2	79,2 ± 16,5

При оцінці результатів імунологічних досліджень рівень Т-регуляторних клітин (CD4⁺/CD25⁺/Foxp3⁺), концентрації IgE та IL-4 перевищував норму прак-

тично здорових, що може свідчити про персистенцію імунної відповіді навіть за відсутності клінічних проявів БА (таблиця).

При порівнянні цих імунологічних показників хворих з різним ступенем тяжкості статистично достовірної різниці не виявлено. У хворих з проявами полівалентної алергії концентрація IgE (критерій Манна – Уїтні U ($n = 20$; $n = 25$) 145; $P = 0,01$) та IL-4 (критерій Манна – Уїтні U ($n = 20$; $n = 25$) 139; $P = 0,01$) статистично вища, ніж у групі осіб із сенсibiliзацією до одного чи двох алергенів. Рівень експресії молекул CD4⁺/CD25⁺/Foxp3⁺ статистично нижчий в осіб з проявами полівалентної алергії (критерій Манна – Уїтні U ($n = 20$; $n = 25$) 152; $P = 0,03$) (див. таблицю).

Висновки. 1. АБА є генетично детермінованою патологією, здебільшого передається по материнській лінії (35,5 %), характеризується полісенсibiliзацією (42,2 %), найчастіше до побутових алергенів (62,2 %). Вона часто поєднується з іншими алергологічними нозологіями (62,2 %) та захворюваннями травного каналу (44,4 %). 2. За відсутності клінічних проявів захворювання рівні CD4⁺/CD25⁺/Foxp3⁺, IgE та IL-4 у хворих на АБА вищі, ніж у практично здорових. 3. При полівалентній алергії відмічається суттєве підвищення кількості IgE та IL-4 і зниження рівня експресії молекул CD4⁺/CD25⁺/Foxp3⁺ порівняно з ковалентною сенсibiliзацією.

Список літератури

1. Кайдашев І. П., Весніна Л. Е, Куценко Н. Л. Моніторинг алергенспецифічних імуноглобулінів Е в Полтавській популяції з симптомами алергії в 2008–2010 рр. // Укр. мед. часопис. – 2011. – Вип. 82, № 2. – С. 94–97.
2. Кайдашев І. П., Куценко Н. Л. Визначення специфічних імуноглобулінів Е до найбільш розповсюджених алергенів у мешканців Полтавської області // Імунологія та алергологія. – 2009. – № 2–3. – С. 8–14.
3. Нейко Є. М. Деякі аспекти епідеміології, клініки, лікування та профілактики бронхіальної астми // Арх. клін. медицини. – 2006. – № 1. – С. 76–78.
4. Охотникова Е. Н. Аллергический «марш»: связь поколений и эскалация аллергии у детей (лекция) // Соврем. педиатрия. – 2008. – Вып. 21, № 4. – С. 190–197.
5. Пыцкий В. И. Вопросы патогенеза и основные принципы лечения больных различными формами бронхиальной астмы // Аллергология и иммунология. – 2008. – Т. 9, № 4. – С. 480–482.
6. Пухлик Б. М. Алергологія. – Вінниця: Нова книга, 2004 – С. 116–130.
7. Черкашина И. И., Никулина С. Ю. Клинико-генетические особенности больных бронхиальной астмой и их родственников // Пробл. туберкулёза и болезней лёгких. – 2008. – № 9. – С. 47–50.
8. Чучалин А. Г. Бронхиальная астма и астмоподобные состояния // Пульмонология. – 2007. – № 11. – С. 1–9.
9. Anne L. Wright Анализ эпидемиологических исследований: факты и артефакты // Аллергология. – 2003. – № 2. – С. ???.
10. Bousquet J., Khaltaev N. Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases. A comprehensive approach. Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases. Wld Health Organization: //www.ginasthmaorg.
11. Guyatt G. H., Oxman A. D., Kunz R. Going from evidence to recommendation // BMJ. – 2008. – №10. – С. 336.
12. Holdar P. D., Pavor D., Shaw E. et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes // Am. J. Respir. Crit. Med. – 2008. – Vol. 178. – P. 218–224.
13. Von Mutius E. Environmental factors influencing the development and progression of pediatric asthma // J. Allergy Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 109 (Suppl 6). – S. 525–532.

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ИХ СВЯЗЬ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ Т-РЕГУЛЯТОРНЫХ КЛЕТОК И ОБЩЕГО ИММУНОГЛОБУЛИНА Е

Н. В. Ляховская, Н. Л. Куценко, М. В. Микитюк, И. П. Кайдашев (Полтава)

Аллергические заболевания являются одними из самых распространённых в мире. Научные гипотезы о многофакторном характера формирования и этиологии и патогенеза атопической

бронхиальной астмы (АБА) постоянно обновляются. Цель нашего исследования – изучить взаимосвязь показателей гуморального и клеточного иммунитета с особенностями клинико-анамнестических данных у больных АБА. Установлено, что АБА является генетически детерминированной патологией, преимущественно передается по материнской линии, характеризуется полисенсibilизацией, чаще к бытовым аллергенам. АБА часто сочетается с другими аллергическими нозологиями (62,2 %) и заболеваниями пищеварительного канала (44,4 %). При отсутствии клинических проявлений заболевания уровни CD4⁺/CD25⁺/Foxp3⁺, IgE и IL-4 у больных АБА выше, чем у практически здоровых. В случае поливалентной аллергии отмечается существенное увеличение концентрации IgE (199,3 ± 22,2) и IL-4 (79,2 ± 16,5) и снижение уровня экспрессии молекул CD4⁺/CD25⁺/Foxp3⁺ по сравнению с сенсibilизацией к одному или двум аллергенам.

Ключевые слова: atopическая бронхиальная астма, моновалентная, поливалентная аллергия.

CLINICAL FEATURES OF ATOPIC ASTHMA AND THEIR RELATION TO THE T-REGULATORY CELLS AND TOTAL IMMUNOGLOBULIN E

N. Lyakhovska¹, N. Kutsenko¹, M. Mikitjuk¹, I. Kaidashev² (Poltava, Ukraine)

¹ Research Institute for Genetic and immunological bases for the development of pathology and pharmacogenetics Supreme State educational institution of Ukraine,

² Ukrainian Medical Stomatological Academy

Allergic diseases are among the most popular in the world. Scientific hypothesis formation and multifactorial pathogenesis of atopic asthma (AA) is constantly updated. Our purpose of this study was to investigate the relationship of humoral and cellular immunity with features clinical and anamnestic data in patients AA. Found that AA is genetically determined disorders, mainly transmitted through the maternal line, characterized polysensibilization, most of household allergens. AA is often associated with other allergic nosology (62.2 %) and gastrointestinal diseases (44.4 %). In the absence of clinical evidence of disease at CD4⁺/CD25⁺/Foxp3⁺, IgE and IL-4 in patients with AA is higher than in healthy individuals. When polyvalent allergy has been a significant increase in IgE (199,3 ± 22,2) and IL-4 (79,2 ± 16,5) and reduced expression of molecules CD4⁺/CD25⁺/Foxp3⁺ compared with sensitization to one or two allergens.

Key words: atopical asthma, mono and polysensibilization allergy.

УДК 615.099.092:546.815

Поступила 03.11.2013

Е. А. КАРЛОВА¹, Б. С. ШЕЙМАН², О. П. ЯВОРОВСКИЙ¹ (Киев)

РОЛЬ ТОКСИНИНДУЦИРОВАННОЙ АУТОИММУННОЙ АКТИВНОСТИ В ФОРМИРОВАНИИ ЭНДОТОКСИКОЗА ПРИ МИКРОСАТУРНИЗМЕ

¹ Кафедра гигиены труда и профессиональных болезней (зав. – О. П. Яворовский) Национального медицинского университета им. А. А. Богомольца, ² Национальная детская специализированная больница «ОХМАТДЕТ» Минздрава Украины <karlova74@list.ru>

В статье описаны особенности формирования эндотоксикоза при микросатурнизме. Приведены результаты ретроспективного исследования токсининдуцированной аутоиммунной активности (ТИАА) и определена её роль в формировании токсемии в зависимости от степени экспозиции свинцом. Исследованы механизмы продукции токсинов и потенциал повреждения при ТИАА, размер молекул токсинов, параметры их распределения и накопления в кровяном русле, прочность связи с токсиннесущими фракциями в зависимости от степени микросатурнизма.

Ключевые слова: микросатурнизм, токсининдуцированные аутоиммунные реакции, эндотоксикоз, особенности развития.