

Влияние фармакологической коррекции витамином D на цитокиновый ответ у детей с atopической бронхиальной астмой

Лала Исмаил гызы Аллахвердиева, Наиля Гасан гызы Султанова*,
Айтен Олман гызы Джафарова

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан

Реферат

Цель. Изучить состояния цитокинового ответа у детей с atopической бронхиальной астмой в динамике фармакологической коррекции витамином D.

Методы. Обследованы 63 ребёнка в возрасте 3–17 лет с atopической бронхиальной астмой различной степени тяжести. Контрольную группу составили 10 практически здоровых детей того же возраста, у которых в анамнезе не было указаний на аллергические проявления и отсутствовала наследственная отягощённость. Больные были разделены на две группы, сопоставимые по возрасту: в первую группу вошли 33 пациента с лёгкой ($n=20$) и среднетяжёлой ($n=13$) бронхиальной астмой, получавших только базисную противовоспалительную терапию в соответствии со степенью тяжести заболевания; во вторую группу — 30 детей с лёгкой ($n=18$) и среднетяжёлой ($n=12$) бронхиальной астмой, которые наряду с базисной противовоспалительной терапией получали витамин D-содержащий препарат тридроп [3 капли (1500 МЕД) в сутки на протяжении 1 мес]. Определяли уровень интерлейкинов-2, -13 и -17 в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа до и после лечения.

Результаты. Полученные результаты позволили уточнить изменения цитокинового спектра у больных atopической бронхиальной астмой в динамике заболевания и влияние на него фармакологической коррекции витамином D. Средний уровень интерлейкина-2 в первой группе практически не изменился, значение данного параметра составило $2,77 \pm 1,51$ пг/мл ($p > 0,05$). Во второй группе среднее значение интерлейкина-2 возросло до $5,07 \pm 1,02$ пг/мл ($p < 0,01$). Средний уровень интерлейкина-13 у больных первой группы в динамике лечения достоверно повысился, но во второй группе отмечено снижение концентрации интерлейкина-13 до $11,3 \pm 3,8$ пг/мл ($p < 0,05$). Содержание интерлейкина-17 снизилось в 2,6 раза во второй группе ($4,8 \pm 1,6$ пг/мл; $p < 0,01$). В первой группе достоверной динамики уровня интерлейкина-17 не отмечено, у всех детей он оставался повышенным ($p > 0,05$).

Вывод. Фармакологическая коррекция витамином D на фоне базисной противовоспалительной терапии способствует положительной динамике уровня цитокинов в процессе лечения atopической бронхиальной астмы, что связано со способностью витамина D регулировать функции Th2 и, как результат, снижать синтез интерлейкинов-13 и -17, которые участвуют в патогенезе аллергии и имеют большое протективное значение при бронхиальной астме.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, витамин D, цитокины.

Для цитирования: Аллахвердиева Л.И., Султанова Н.Г., Джафарова А.О. Влияние фармакологической коррекции витамином D на цитокиновый ответ у детей с atopической бронхиальной астмой. *Казанский мед. ж.* 2019; 100 (1): 135–139. DOI: 10.17816/KMJ2019-135.

The effect of pharmacological correction with vitamin D on the cytokine response in children with atopical bronchial asthma

L.I. Allakhverdiyeva, N.G. Sultanova, A.O. Dzhafarova
Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Abstract

Aim. To study the state of the cytokine response in children with atopic bronchial asthma during pharmacological correction with vitamin D.

Methods. 63 children aged 3–17 years with atopic bronchial asthma of varying severity were examined. As a control group, 10 practically healthy children of the same age who had no history of allergic manifestations and no hereditary complications, were examined. The patients were divided into two groups matched by age: group 1 included 33 patients with mild (n=20) and moderate (n=13) bronchial asthma who received only basic anti-inflammatory therapy according to the severity of asthma; group 2 included 30 children with mild (n=18) and moderate (n=12) bronchial asthma who received basic anti-inflammatory therapy with vitamin D containing Tridrop [3 drops (1500 IU) per day for 1 month]. Patients were assessed for interleukin-2, -13 and -17 in the blood serum using a solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay before and after treatment.

Results. The results obtained made it possible to clarify the changes in the cytokine spectrum in patients with atopic bronchial asthma in the course of the disease and the effect of pharmacological correction with vitamin D on it. The mean level of interleukin-2 in group 1 remained practically unchanged, the value of this cytokine was 2.77 ± 1.51 pg/ml ($p > 0.05$). In group 2, the mean interleukin-2 level increased to 5.07 ± 1.02 pg/ml ($p < 0.01$). The mean level of interleukin-13 in group 1 patients increased but not significantly, but in group 2 a decrease of interleukin-13 to 11.3 ± 3.8 pg/ml ($p < 0.05$) was registered. Interleukin-17 decreased by 2.6 times in group 2 (4.8 ± 1.6 pg/ml, $p < 0.01$). In group 1 there was no significant change in the level of interleukin-17, in all children it remained elevated ($p > 0.05$).

Conclusion. Pharmacological correction with vitamin D on the background of basic anti-inflammatory therapy promotes the positive dynamics of the level of cytokines during the treatment of atopic bronchial asthma, which is related to the ability of vitamin D to regulate the function of Th2 and, as a result, to reduce the synthesis of interleukin-13 and -17, which participate in the pathogenesis of allergies and play an important protective role in bronchial asthma.

Keywords: bronchial asthma, children, vitamin D, cytokines.

For citation: Allakhverdiyeva L.I., Sultanova N.G., Dzhaferova A.O. The effect of pharmacological correction with vitamin D on the cytokine response in children with atopic bronchial asthma. *Kazan medical journal*. 2019; 100 (1): 135–139. DOI: 10.17816/KMJ2019-135.

Одна из важнейших проблем современной медицины — аллергическая патология [1]. Среди различных причин, ответственных за увеличение распространённости аллергических заболеваний, в течение последних лет подчёркивают также роль недостаточности витамина D как потенциально важного патогенетического фактора аллергии [2–4]. Гиповитаминоз D представляет проблему не только в связи с метаболизмом костной ткани, но и из-за различных хронических состояний, включая респираторную аллергологическую патологию. Низкий сывороточный уровень 25(OH)D как имеет связь с развитием бронхолёгочных аллергических заболеваний, так и определяет более выраженные симптомы патологии, увеличение частоты и тяжести её обострений [5, 6].

В настоящее время доказана важная роль цитокинов в развитии аллергических реакций при бронхиальной астме (БА) [7, 8]. В рамках иммунной системы цитокины осуществляют взаимосвязь между неспецифическими защитными реакциями и специфическим иммунитетом, действуя в обоих направлениях. Примером цитокиновой регуляции специфического иммунитета служат дифференцировка и поддержание баланса между Th1 и Th2 [3, 7].

Наиболее значимая функция витамина D в иммунной системе — способность 1,25(OH)₂D модулировать пролиферацию Т-лимфоцитов. Ключевым иммуномодулирующим свойством 1,25(OH)₂D служит его способность ингибировать экспрессию цитокинов Th1, не подавляя экспрессию Th2, путём прямого воздействия на Т-лимфоциты либо косвенно, — воздействуя на антиген-презентирующие клетки [9]. Эти данные свидетельствуют о потенциальной роли витамина D в патогенезе заболеваний, в основе которых лежит нарушение функций иммунных клеток [4, 5].

Таким образом, влияние витамина D на течение БА обусловлено его способностью воздействовать на клеточное и гуморальное звенья иммунитета, тем самым уменьшая процесс воспаления [9]. Этот механизм обусловлен экспрессией генов и синтезом цитокинов.

В связи с вышеизложенным целью настоящей работы стало изучение цитокинового ответа у детей с атопической БА в динамике фармакологической коррекции витамином D.

Работа проведена на базе Учебно-терапевтической клиники Азербайджанского медицинского университета. Были обследованы 63 ребёнка (средний возраст $9,3 \pm 2,2$ года),

Таблица 1. Содержание цитокинов в сыворотке крови больных в динамике лечения

Показатели, пг/мл	Первая группа. Базисное лечение (n=33)		Вторая группа. Базисное лечение + тридроп (n=30)		Контроль (n=10)
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Интерлейкин-2, пг/мл	2,7±0,68*** (n=33)	2,77±1,51*** (n=11)	2,58±0,4*** (n=21)	5,07±1,02***^^ (n=9)	10,75±0,68
Интерлейкин-13, пг/мл	9,7±0,9* (n=33)	13,0±2,0** (n=11)	16,6±2,9*# (n=21)	11,3±3,8^ (n=9)	5,3±0,7
Интерлейкин-17, пг/мл	6,4±0,7* (n=31)	7,4±0,4*** (n=6)	12,4±2,5***## (n=13)	4,8±1,6^^ (n=5)	3,0±0,4

Примечание: *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001 по отношению к контролю; ^p < 0,05, ^^p < 0,01, ^^p < 0,001 по отношению к состоянию до лечения; #p < 0,05, ##p < 0,01, ###p < 0,001 по отношению к группе сравнения.

страдающих персистирующей формой атопической БА лёгкого (n=38) и среднетяжёлого (n=25) течения. Распределение по виду сенсibilизации было следующим: 31 (49,2%) пациент с пыльцевой сенсibilизацией, 19 (30,2%) — с пищевой, у 8 (12,7%) была выявлена бытовая, у 2 (3,2%) — грибковая, у 3 (4,8%) — поливалентная сенсibilизация. Возраст обследованных детей составил от 3 до 17 лет.

Диагноз был верифицирован на основании данных аллергологического анамнеза, результатов клиничко-функциональных и иммунологических исследований. Длительность заболевания составляла от 2 до 5 лет. На момент обследования больные находились в стадии ремиссии.

В качестве контрольной группы были обследованы 10 практически здоровых детей сопоставимого возраста (средний возраст 9,1±1,8 года), у которых в анамнезе не было указаний на аллергические проявления и отсутствовала наследственная отягощённость.

Перед проведением работы было получено письменное согласие от обследуемых детей (как от здоровых, так и от больных) и их родителей, а также разрешение со стороны этического комитета.

Витамин D определяли методом иммуноферментного анализа на аппарате ROCH. В группе здоровых детей показатель 25(OH)D₃ был в пределах нормы (30–100 нг/мл), у больных он колебался в пределах 10,4–24,2 нг/мл, что значительно ниже показателей нормы. Также определяли уровни интерлейкинов (ИЛ) — ИЛ-2, ИЛ-13 и ИЛ-17 — в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа по унифицированной методике.

Все больные получали базисную противовоспалительную терапию в соответствии со степенью тяжести БА. С целью оценки эффективности фармакологической коррекции гиповитаминоза при БА 30 детей получали

витамин D-содержащий препарат тридроп из расчета 3 капли (1500 МЕД) в сутки на протяжении 1 мес.

Статистическая обработка данных проведена с расчётом среднего арифметического значения и ошибки среднего с использованием программы Microsoft Excel из комплекта Microsoft Office 2000.

В своей работе мы изучали базовый уровень цитокинов ИЛ-2, ИЛ-13 и ИЛ-17 у детей с атопической БА и гиповитаминозом D и их динамику после фармакологической коррекции. С этой целью все обследованные больные были разделены на две группы. Первую группу составили 33 (52,4%) ребёнка, которым было проведено стандартное базисное лечение (средний возраст 8,9±2,1 года). Во вторую группу вошли 30 (47,6%) детей (средний возраст 9,2±2,4 года), которые на фоне базисной терапии получали витамин D-содержащий препарат тридроп. Группы были сопоставимы по степени тяжести заболевания: в первую группу вошли 20 детей с БА лёгкого и 13 детей с БА среднетяжёлого течения, во вторую группу — 18 больных лёгкой и 12 больных среднетяжёлой БА.

Результаты лабораторных исследований уровня цитокинов в сыворотке крови больных в динамике лечения представлены в табл. 1.

В результате проведённых исследований установлено, что базовый уровень ИЛ-2 в крови больных не превышал 3,0 пг/мл и не имел существенных различий в первой и второй группах (p > 0,05).

У больных первой группы, получавших только базисное лечение, уровень ИЛ-2 в сыворотке крови до начала терапии составил 2,7±0,68 пг/мл. В этой группе базовый уровень ИЛ-2 в крови оказался понижен у 27 (81,8±6,7%) детей, значительно снижен — у 5 (15,2±6,2%), превышал среднюю норму — у 1 (3,0±3,0%) ребёнка.

Во второй группе больных, получавших фармакологическую коррекцию тридропом

в составе комплексного лечения, средний уровень ИЛ-2 в сыворотке крови до начала лечения составил $2,58 \pm 0,4$ пг/мл. По отношению к группе здоровых детей различия носили статистически значимый характер ($10,75 \pm 0,68$ пг/мл, $p < 0,001$). В этой группе больных базовый уровень ИЛ-2 в крови оказался понижен у 20 ($95,2 \pm 4,6\%$) детей, значительно снижен — у 1 ($4,8 \pm 4,6\%$) ребёнка.

Как известно, основной биологический эффект ИЛ-2 — стимуляция клеточного деления Т-лимфоцитов, синтеза антител В-клетками, усиление синтеза провоспалительных цитокинов, стимуляция фагоцитоза. Сниженный базовый уровень ИЛ-2 у обследованных нами больных БА в определённой степени поддерживает гипотезу о роли данного цитокина. При дефиците ИЛ-2 отмечают повышенное содержание иммуноглобулинов классов Е и G₁ в сыворотке крови. Это может косвенно свидетельствовать об активации Th2-лимфоцитов. Полученные нами данные свидетельствуют в пользу высказанного рядом авторов предположения о том, что при БА нарушается баланс между Th-клонами из-за недостатка ИЛ-2 [10].

Уровень ИЛ-13 у больных второй группы в 1,7 раза превысил аналогичный показатель в группе детей, не получающих витамин D, и составил соответственно $16,6 \pm 2,9$ и $9,7 \pm 0,9$ пг/мл ($p < 0,05$). По отношению к группе здоровых детей различия носили статистически значимый характер ($5,3 \pm 0,7$ пг/мл, $p < 0,05$). У 13 ($39,4 \pm 8,5\%$) детей первой группы до лечения средние значения этого цитокина были значительно ниже нормы, а у 20 ($60,6 \pm 8,5\%$) превышали среднюю норму. Во второй группе у 19 ($90,5 \pm 6,4\%$) больных уровень ИЛ-13 был повышен и только у 2 ($9,5 \pm 6,4\%$) детей значительно снижен.

Поскольку среди Th2-цитокинов ИЛ-13 считают главным фактором в развитии гиперреактивности дыхательных путей, эозинофилии и гиперсекреции слизи, большинство исследователей придают его определению большое значение. Наши результаты совпадают с данными литературы о том, что у больных с БА уровень ИЛ-13, как правило, повышен [10].

Содержание ИЛ-17 также различалось в обеих группах наблюдения. Его максимальное значение было зафиксировано во второй группе ($12,4 \pm 2,5$ пг/мл) и было вдвое ниже в первой группе больных ($6,4 \pm 0,7$ пг/мл, $p < 0,01$). По отношению к группе здоровых детей различия носили статистически достоверный характер ($3,0 \pm 0,4$ пг/мл, $p < 0,05-0,01$). В первой группе уровень ИЛ-17 в крови был повышен у 22 ($71,0 \pm 8,2\%$) и значительно снижен — у 9 ($29,0 \pm 8,2\%$) детей. Во второй группе у всех

наблюдаемых больных средний уровень ИЛ-17 в крови был повышен.

Синтез ИЛ-17 приводит к активации нейтрофилов и других антимикробных факторов. В литературе есть сведения о том, что высокое содержание ИЛ-17 характерно для БА, резистентной к терапии [11]. Базовый уровень ИЛ-17 был выше у большинства пациентов, что можно считать неблагоприятной тенденцией.

После исследования базового уровня цитокинов больным обеих групп было проведено лечение по вышеуказанным схемам. В результате изучения концентрации цитокинов в сыворотке крови после лечения были получены следующие результаты.

Средний уровень ИЛ-2 в первой группе практически не изменился, значение данного показателя составило $2,77 \pm 1,51$ пг/мл ($p > 0,05$). При обследовании в динамике уровень ИЛ-2 в крови был снижен у 10 ($90,9 \pm 8,7\%$) детей и находился выше нормы у 1 ($9,1 \pm 8,7\%$) ребёнка. Во второй группе прирост концентрации ИЛ-2 в крови составил $96,5\%$, а среднее значение возросло до $5,07 \pm 1,02$ пг/мл ($p < 0,01$). В динамике у 3 ($33,3 \pm 15,7\%$) из 9 детей его содержание было снижено, а у 6 ($66,7 \pm 15,7\%$) — повышено.

Средний уровень ИЛ-13 у больных первой группы в динамике лечения несколько повысился, но различия были статистически недостоверны по отношению к базовым показателям ($13,0 \pm 2,0$ пг/мл, $p > 0,05$). Обследование больных в динамике выявило его значительное снижение у 3 ($27,3 \pm 13,4\%$) и повышение у 8 ($72,7 \pm 13,4\%$) из 11 наблюдаемых детей. Во второй группе ИЛ-13 отреагировал на проведённое лечение снижением показателей, среднее значение составило $11,3 \pm 3,8$ пг/мл, что в 1,5 раза ниже исходного уровня ($p < 0,05$). В этой группе в динамике зарегистрировано значительное его снижение у 5 ($55,6 \pm 16,6\%$) и превышение средней нормы у 4 ($44,4 \pm 16,6\%$) детей.

При анализе содержания ИЛ-17 получены данные о его снижении в 2,6 раза во второй группе с $12,4 \pm 2,5$ до $4,8 \pm 1,6$ пг/мл ($p < 0,01$). В динамике лечения было отмечено значительное снижение уровня ИЛ-17 в крови у 2 ($40,0 \pm 21,9\%$) и повышение у 3 ($60,0 \pm 21,9\%$) больных. В первой группе достоверной динамики концентрации ИЛ-17 не отмечено, у всех детей она оставалась повышенной ($p > 0,05$).

При сопоставлении динамики цитокинового статуса на фоне проведённой терапии с клинической эффективностью было выявлено, что в группе детей, получавших в дополнение к базисной терапии витамин D, зарегистрированы более длительные в сравнении со второй

группой периоды ремиссии, меньшая выраженность приступов, значимое снижение частоты обострений заболевания, сокращение частоты госпитализаций. Кроме того, в данной группе отмечена также положительная динамика в виде сокращения потребности в дополнительном использовании бронхолитиков, улучшения переносимости физических нагрузок.

ВЫВОДЫ

1. Полученные нами результаты позволили уточнить изменения цитокинового спектра у больных атопической бронхиальной астмой в динамике заболевания и влияние на него фармакологической коррекции витамином D.

2. Можно предположить, что витамин D регулирует функции Th2 и в результате снижает синтез интерлейкинов-13 и -17, которые участвуют в патогенезе аллергии.

3. Полученные в ходе нашей работы данные позволяют рекомендовать использование витамина D наряду с базисной терапией для коррекции иммунного статуса и воздействия на основные патогенетические механизмы бронхиальной астмы.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA). 2016. <http://www.ginasthma.com> (access date: 14.09.2018).

2. Аверина И.А., Сергиенко Д.Ф., Дугужева О.С., Гаджиев Р.М. Хронические заболевания лёгких в контексте иммуногенетического влияния витамина D. *Успехи соврем. науки.* 2017; 9 (4): 210–214. [Averina I.A., Sergienko D.F., Duguzheva O.S., Gadzhiev R.M. Chronic lung diseases in the context of the immunogenetic effect of vitamin D. *Uspekhi sovremennoy nauki.* 2017; 9 (4): 210–214. (In Russ.)]

3. Курбачева О.М., Жестков А.В., Нагаткин Д.А. Современный взгляд на иммунопатогенез бронхиальной астмы. *Рос. аллергол. ж.* 2016; (2): 10–14.

[Kurbacheva O.M., Zhestkov A.V., Nagatkin D.A. Modern view on immunopathogenesis of bronchial asthma. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal.* 2016; (2): 10–14. (In Russ.)]

4. Wood A.M., Bassford C., Webster D. Vitamin D-binding protein contributes to COPD by activation of alveolar macrophages. *Thorax.* 2011; 66 (3): 205–210. DOI: 10.1136/thx.2010.140921.

5. Витебская А.В., Тихая М.И. Дефицит витамина D и аутоиммунные заболевания. *Доктор. Ру.* 2017; (4): 45–48. [Vitebskaya A.V., Tikhaya M.I. Vitamin D deficiency and autoimmune diseases. *Doktor. Ru.* 2017; (4): 45–48. (In Russ.)]

6. Купаев В.И. Бронхиальная астма и витамин D: современный взгляд на проблему. *Астма и аллергия.* 2015; (4): 5–8. [Kupaev V.I. Bronchial asthma and vitamin D: a modern view of the problem. *Astma i allergiya.* 2015; (4): 5–8. (In Russ.)]

7. Дерябина Е.В., Кусельман А.И. Изменения иммунитета при бронхиальной астме и их коррекция. *Ульяновский мед.-биол. ж.* 2011; (3): 71–80. [Deryabina E.V., Kusel'man A.I. Changes of immunity in bronchial asthma and their correction. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal.* 2011; (3): 71–80. (In Russ.)]

8. Шагарова С.Г. Содержание некоторых цитокинов в сыворотке крови и назальных смывах у больных бронхиальной астмой. *Цитокины и воспаление.* 2010; 9 (4): 137–138. [Shagarova S.G. The level of some cytokines in the blood serum and nasal washings in patients with bronchial asthma. *Tsitokiny i vospalenie.* 2010; 9 (4): 137–138. (In Russ.)]

9. Снопов С.А. Механизмы действия витамина D на иммунную систему. *Мед. иммунол.* 2014; 16 (6): 499–530. [Snopov S.A. Mechanisms of action of vitamin D on the immune system. *Meditinskaya immunologiya.* 2014; 16 (6): 499–530. (In Russ.)]. DOI: 10.15789/1563-0625-2014-6-499-530.

10. Смольникова М.В., Смирнова С.В., Ильенкова Н.А., Коноплева О.С. Иммунологические маркеры неконтролируемого течения атопической бронхиальной астмы у детей. *Мед. иммунол.* 2017; 19 (4): 453–460. [Smol'nikova M.V., Smirnova S.V., Il'enkova N.A., Konopleva O.S. Immunological markers of uncontrolled atopic bronchial asthma in children. *Meditinskaya immunologiya.* 2017; 19 (4): 453–460. (In Russ.)]. DOI: 10.15789/1563-0625-2017-4-453-460.

11. Нурдина М.С., Купаев В.И. Взаимосвязь уровня ИЛ-17, ИЛ-10 со степенью контроля бронхиальной астмы. *Вестн. соврем. клин. мед.* 2017; 10 (3): 35–38. [Nurdina M.S., Kupaev V.I. Correlation between serum IL-17 and IL-10 level and asthma control. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny.* 2017; 10 (3): 35–38. (In Russ.)] DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(3).35-38.