

## ІМУНОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ ІНФЕКЦІЙНОЇ ПРИРОДИ ФЕБРИЛЬНИХ НАПАДІВ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

Кафедра госпітальної педіатрії та дитячих інфекційних хвороб (зав. – проф. Л.О.Безруков)  
Буковинського державного медичного університету

**Резюме.** Показана діагностична цінність у виявленні бактеріальної природи фебрильних нападів бронхіальної астми серед дітей раннього віку імунологічних показників крові. Враховуючи високу чутливість і негативну передбачувану цінність запропонованих тестів, доведена доцільність їх використання в первинному скринінгу виявлення бактеріальної інфекції в дітей раннього віку, хворих на бронхіальну астму.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, діти раннього віку, імунітет.

**Вступ.** Незважаючи на значний прогрес у розвитку сучасної дитячої пульмонології та алергології, багато питань ранньої діагностики бронхіальної астми в дітей раннього віку залишаються невирішеними. Так, згідно із Міжнародним консенсусом із діагностики та лікування астми (GINA-2002) в ранньому віці патогенетичною основою бронхіальної астми, як правило, виступає атопія [7]. Проте внаслідок гіпертермії, змішаного характеру задишки в дітей даного вікового періоду, що зумовлена перш за все анатомо-фізіологічними особливостями їх бронхолегеневої системи та враховуючи певні епідеміологічні ситуації, лікарями-педіатрами даній групі дітей виставляється діагноз гострого обструктивного бронхіту. Наслідком даного феномену є створення діагностично помилкової когорти діагнозів ГРВІ з астматичним синдромом, рецидивний обструктивний бронхіт та ін. [1].

Крім того, останні літературні повідомлення вказують, що напади бронхіальної астми в дітей раннього віку можуть бути спровоковані вірусною та бактеріальною інфекцією дихальних шляхів. Особлива увага при цьому надається внутрішньоклітинній інфекції, яка не лише визначає тяжкість нападу бронхіальної астми, але й самого захворювання.

**Мета дослідження.** Вивчити особливості імунологічних показників крові в дітей раннього віку з фебрильними нападами бронхіальної астми.

**Матеріал і методи.** При проведенні дослідження були обстежені хворі діти раннього віку, які перебували на лікуванні з приводу бронхіальної астми в пульмонологічному відділенні обласної дитячої клінічної лікарні м. Чернівці впродовж 2002-2003рр. Комплексне загально-клінічне та імунологічне дослідження цих дітей проводилося на 2,3–тю доби після поступлення в стаціонар. Діагноз бронхіальної астми виставлявся хворим згідно з критеріями за документами GINA.

Поряд із загальноклінічним обстеженням проводили імунологічні дослідження сироватки крові: визначення за допомогою моноклональних антитіл (СД3, СД4 та СД8) відносного та абсолютного вмісту лімфоцитів, загального імуноглобуліну класу Е (МО/мл); дослідження інтерлейкіну-4 (пкг/мл); визначення фагоцитарної активності і фагоцитарного числа нейтрофілів крові за Мосягіною Є.Н. (1941), а також їх оксидазної мікробіцидності за показниками спонтанного і стимульованого НСТ-тесту (Park В.Н. et al., 1968, у модифікації Климова В.В. та співавт., 1988); дослідження за імуноферментним методом С-реактивного білка.

До основної групи спостереження із загальної когорти дітей ввійшли 28 дітей, у яких напад бронхіальної астми був на фоні гіпертермії. Групу контролю склали 20 практично здорових дітей даного вікового періоду. Враховуючи дані літератури, які показують, що С-реактивний білок (СРБ) можна розглядати як своєрідний біологічний тимчасовий та кількісний показник запалення при численних і, перш за все, інфекційних, захворюваннях [3], було створено на базі основної групи дві групи спостережень. Групоформуючою ознакою було підвищення більше 50 мг/л вмісту СРБ у сироватці крові дітей у перший день госпіталізації. При цьому апріорно припускали, що у хворих з високим рівнем С-реактивного білка в сироватці крові ознаки інфекційного процесу визначалися бактеріями, а в дітей із низьким вмістом цього прозапального протеїну – вірусами. І клінічну групу склали 11 дітей, в яких рівень С-реактивного білка в сироватці крові в перші дні нападу становив більше 50 мг/л, а ІІ групу – 17 хворих із концентрацією даного білка в сироватці крові нижче від вказаної величини.

Таблиця 1

**Відносний вміст Т – лімфоцитів та їх субпопуляцій  
у дітей груп порівняння (M±m)**

Клінічні групи	Кількість дітей	Відносний вміст Т-лімфоцитів, %		
		CD3	CD4	CD8
Основна	28	29,49±1,7	14,7±1,6	18,4±3,3
Контрольна	20	56,3±1,7	34,3±1,5	21,4±1,7
Pt; НВ- немає відмінностей		P<0,05	P<0,05	НВ

Таблиця 2

**Вміст інтерлейкіну-4 та загального імуноглобуліну Е в сироватці крові  
обстежених дітей (M±m)**

Клінічні групи	Кількість дітей	IL-4, пкг/мл	IgE, МО/мл	СРБ мг/л
I група	11	174,0±60,9	89,1±38,8	131,47±21,8
II група	17	272,8±80,7	184,9±69,8	37,9±2,1
Pt; НВ- немає відмінностей		НВ	<0,05	<0,05

**Результати дослідження та їх обговорення.** У середньому, серед дітей I групи вміст СРБ сироватки крові становив 131,47 мг/л, а в пацієнтів II групи – 37,86 мг/л (P<0,01).

За даними джерел літератури, при розвитку бронхіальної астми відмічаються певні зміни в імунному статусі хворих: підвищення кількості Т-лімфоцитів, функція яких асоціюється з хелперною, зниження Т-клітинної субпопуляції, функція якої асоціює із супресорною/цитотоксичною [2]. Показники відносного вмісту Т-лімфоцитів крові та їх популяцій наведені в таблиці 1.

Результати, що наведені в таблиці 1, показують значне зменшення в дітей основної групи вмісту в крові Т-клітин за рахунок субпопуляції клітин-хелперів, хоча показник імунорегуляторного індексу – співвідношення CD4/CD8 у дітей груп порівняння суттєво не відрізнявся. Так, у дітей основної групи він становив 1,39±0,28, у представників групи контролю – 1,23±0,06 (p<0,01). На підставі отриманих результатів можна припустити, що зниження вмісту в крові Т-лімфоцитів, особливо за рахунок Т-хелперної фракції, пов'язано із підвищеним їх споживанням у бронхолегеневій системі. Дане припущення про участь у запальній відповіді Т-клітин у дітей основної групи підтверджується вірогідно високими корелятивними показниками між вмістом у крові субпопуляції Т-супресорних/цитотоксичних клітин та Т-лімфоцитів крові (r=0,82; p=0,004), інтерлейкіну-4 (r=0,84; p=0,029).

За даними T.Moshman, який вперше зазначив існування двох субпопуляцій хелперів, Т-хелперів першого та Т-хелперів другого типів, другий тип клітин переважно продукує інтерлейкін-4 та бере безпосередню участь у розвитку імунної відповіді алергічного типу [4]. Згідно із так званою Th-2-гіпотезою розвитку алергічного запалення [6] головним прозапальним цитокином, який секретується другим типом клітин, є IL-4, який володіє здатністю переключати синтез Ig M та Ig G у В-лімфоцитах на синтез Ig E [5]. Тому вважалось за доцільне визначити зазначені показники гуморальної ланки імунної системи в дітей раннього віку, що склали групи порівняння.

Дослідження відносного вмісту в крові популяції В-лімфоцитів у дітей основної групи було вірогідно вищим, ніж у групі контролю (22,3±1,4 та 17,5±0,7% відповідно; p<0,05). У дітей, хворих на бронхіальну астму, вміст сироваткового інтерлейкіну-4 коливався від 5 до 760 пкг/мл, у пацієнтів групи контролю - від 10,4 до 61,4 пкг/мл. Рівні IgE в сироватці крові також коливалися у великому діапазоні від 1 до 992 МО/мл. За даними літератури, концентрація сироваткового Ig E визначається імуноферментним методом за допомогою моноклональних антитіл і в нормі його вміст коливається від 40 до 120 МО/мл [9].

Враховуючи великий спектр коливань вмісту в крові досліджуваних показників, було вирішено дослідити дані особливості в більш однорідних групах, де апріорно вважалась наявність бактеріального запального процесу (I група; рівень СРБ в крові >50 мг/л) та вірусного запалення (II група, рівень СРБ < 50 мг/л).

Як видно за даними таблиці 2, простежується тенденція до збільшення вмісту в крові дітей II групи порівняння показників гуморальної ланки імунітету. Відсутність чіткої вірогідної різниці між даними показниками в групах порівняння можливо пов'язано з їх безпосередньою реалізацією в тканинах-мішенях серед дітей, які склали II групу дослідження.

Оскільки ІЛ-4 є промотором синтезу Іg Е, можна вважати, що концентрація цього імуноглобуліну опосередковано відображає рівень секреції ІЛ-4 [8]. Дане положення підтверджується результатами корелятивного аналізу, який показав достатньо високий зв'язок між вмістом у крові ІЛ-4 та ІgЕ у дітей ІІ групи спостережень ( $r=0,9$ ;  $p=0,032$ ). Слід відмітити, що встановлена дана залежність не простежується в І групі дітей, де можливо думати про бактеріальну стимуляцію нападу астми. Крім того, у ІІ групі дітей встановлений також позитивний корелятивний зв'язок між вмістом у крові Т-хелперної популяції лімфоцитів та активністю еозинофілів за показником стимульованого НСТ тесту ( $r=0,87$ ;  $p=0,05$ ). Серед дітей, які склали ІІ групу порівняння, виявлений вірогідно значущий, але з негативною кореляцією зв'язок між цими показниками. Проте серед дітей І клінічної групи характерною була наявність вірогідних зв'язків ( $r=0,78-0,82$ ;  $p=0,023$ ) між показниками клітинної ланки імунітету та фагоцитарною функцією нейтрофілів крові за показником фагоцитарного числа, а також між показником фагоцитарного числа та вмістом у крові ІЛ-4 ( $r=0,87$ ;  $p=0,029$ ).

На підставі отриманих результатів можна стверджувати, що в дітей І клінічної групи фебрильний напад бронхіальної астми мав інфекційно- бактеріальне походження, а патогенетичною основою бронхоспазму можливо виступає підвищення активності неспецифічної фагоцитозумовленої першої ланки імунного захисту.

#### **Висновки.**

1. Напади бронхіальної астми в дітей раннього віку можуть бути на фоні респіраторної вірусної або бактеріальної інфекції, яку можна розглядати як тригерний фактор запуску патологічного процесу.

2. На фоні вірусної інфекції напад бронхіальної астми патогенетично розвивається за участі гуморально-клітинної ланки імунологічного процесу, а при бактеріально-залежних нападах - за участі клітинного імунітету із залученням неспецифічної ланки імунного захисту.

3. Для підтвердження бактеріальної природи фебрильних нападів бронхіальної астми доцільно проведення дослідження рівня С-реактивного протеїну та показників киснезалежного метаболізму нейтрофільних гранулоцитів крові.

**Перспективи подальших досліджень.** На підставі комплексного клініко-імунологічного обстеження дітей раннього віку хворих на бронхіальну астму, що проходить з епізодами фебрильних нападів, вивчити прогностичні критерії даного захворювання.

**Література.** 1. Ботвиньєва В.В., Антонова С.С., Поваляєва І.А., Дмитрієва М.І. Клинико-иммунологические особенности бронхообструктивного синдрома при ОРВИ у детей раннего возраста // Тр. науч.-практ. конф. „Болезни органов дыхания у детей: диагностика, лечение, профилактика“. – Москва: Россия, 1999. – С. 31-32. 2. Ботвиньєва В.В. Роль субпопуляции Т-лимфоцитов и лимфокинов в иммунном ответе // Педиатрия.- 1998.-№4.-С. 106-108. 3. Іванова Л.А. Клініко-лабораторна характеристика бактерійних пневмоній у дітей грудного віку // Львів. мед. часопис. – 2002. – Vol.8, №2. – С. 31-34. 4. Любимова О.И. Патогенетическое и клиническое значение различных вариантов иммунного ответа при бронхиальной астме у детей // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 2001. – № 1. – С. 39-42. 5. Шелудько Я.С., Маркелова Е.В., Суровенко Т.Н. ІЛ-4 в оценке воспалительного процесса у детей с атопическими заболеваниями дыхательной системы // Мед. иммунология. – 2002. – Т.4, №2. – С.187. 6. Freidin M.B., Puzrev V.P., Ogorodova L.M., Kobiakova O.S. Polymorphism of interleukins and interleukin receptor genes: population distribution and association with atopic bronchial asthma // Genetika. - 2002. - Vol.38, №12. – P. 1710-1718. 7. Global Initiative for asthma (GINA 2002). A pocket guide for physicians and nurses based on the workshop report: Global strategy for asthma management and prevention. – 2002. – 28p. 8. He J.Q., Ruan J., Chan-Yeung M. et al. Polymorphisms of the GM-CSF genes and the development of atopic diseases in at-risk children // Chest. – 2003. – Vol.123, №3. – P.436 – 438. 9. Kuo I.C., Cheong N., Trakultivakorn M. et al. An extensive study of human IgE cross-reactivity of Blo t 5 and Der p 5 // J. Allergy Clin. Immunol. – 2003. – Vol.111, №3. – P. 603-609.

### **IMMUNOLOGIC INDICES OF INFECTIOUS GENESIS OF FEBRILE BRONCHIAL ASTHMA ATTACKS IN CHILDREN OF EARLY AGE**

**Y.B. Yashchenko, L.A. Ivanova, L.V. Yashchenko**

**Abstract.** The diagnostic consideration of immunologic blood indices in ascertaining the bacterial character of febrile bronchial asthma attacks among early age children has been shown. Taking into account high sensitivity and a negative predicted value of the proposed tests the expediency of using them in primary screening of detecting bacterial infection infants afflicted with bronchial asthma has been proved.

**Key words:** bronchial asthma, children of early age, immunity.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2005. – Vol.9, №1.- P.47-49

Надійшла до редакції 16.12.2004 року