

УДК 616.248-053.2-036.65-07

Т. Л. Безрукова

Буковинська державна медична академія, м. Чернівці

ЗНАЧЕННЯ ІМУНОЛОГІЧНОГО ДИСБАЛАНСУ В ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ПРИ ОЦІНЦІ РИЗИКУ РЕЦИДИВІВ ЗАХВОРЮВАННЯ

Ключові слова: діти, бронхіальна астма, ризик рецидивів, імунологія.

Резюме. Оскільки бронхіальна астма в більшості випадків розвивається на тлі алергічного запалення, вважали за доцільне вивчити імунологічні критерії ризику рецидивів захворювання. Сформовано дві клінічні групи спостереження: перша група – 129 дітей раннього віку, в яких у процесі катамнестичного спостереження відмічали напади бронхіальної астми; другу групу склали 186 пацієнтів, в яких після комплексного лікування в стаціонарі рецидивів захворювання не спостерігалось. Тривалість катамнестичного спостереження становила від трьох до 19 років. Популяційний аналіз результатів дослідження дозволив віднести до вірогідних імунологічних критеріїв ризику рецидивів бронхіальної астми в дітей раннього віку такі показники, як активація киснезалежного метаболізму еозинофілів крові за даними спонтанного та особливо стимульованого НСТ-тесту та наявність у сироватці крові високих титрів специфічних Ig E.

Вступ

Відомості про віковий перебіг бронхіальної астми в дітей, можливості та частоту її переходу в бронхіальну астму дорослих, досить суперечливі [1, 8]. Багато проспективних і ретроспективних досліджень свідчать про безсумнівний зв'язок “дитячої” і “дорослої” бронхіальної астми [4, 10].

На основі сучасної концепції про те, що бронхіальна астма в більшості випадків розвивається в дітей з атопічною реактивністю організму [3, 7] доцільно вивчити не лише клініко-анамнестичні фактори ризику рецидивів захворювання, але й маркери їх реалізації в організмі дітей.

Мета дослідження

Виявити імунологічні критерії ризику виникнення рецидивів бронхіальної астми в дітей раннього віку в процесі катамнестичного спостереження для удосконалення профілактичної та терапевтичної стратегії ведення хворих.

Матеріал і методи

Дослідження проведено методом ретроспективної когорти з врахуванням усіх вимог методу. Проаналізовано 315 історій хвороб пацієнтів, які починаючи з 1985 року перебували на стаціонарному лікуванні в грудному та

пульмоалергологічному відділенні обласної дитячої клінічної лікарні м. Чернівці з приводу повторних нападів бронхіальної обструкції.

Сформовано дві клінічні групи спостереження. Групоформувальною ознакою була наявність чи відсутність рецидивів обструкції бронхів у дитини після комплексного лікування в стаціонарі. Першу групу сформували 129 хворих, в яких у процесі катамнестичного спостереження відмічались напади бронхіальної астми. Другу групу склали 186 дітей, в яких після комплексного лікування в стаціонарі рецидивів захворювання не спостерігалось. За загальною клінічною характеристикою групи порівняння були зіставлені.

Враховуючи, що відсутність повторних нападів бронхообструкції впродовж двох років знижує ймовірність їх подальшої появи до велими несуттєвої, було вирішено проводити катамнестичне спостереження хворих, як мінімум 3 роки після комплексного лікування в стаціонарі. Отже, тривалість катамнестичного спостереження становила від трьох до 19 років. Катамнестичне обстеження дітей проводилося амбулаторно та в стаціонарі ОДКЛ.

Під час знаходження в стаціонарі обласної дитячої клінічної лікарні м. Чернівці діти отримували лікування згідно міжнародних консенсусів 1991, 1992, 1997, 2002 років та матеріалів,

що їм передували. Усім пацієнтам було проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження, яке включало в себе фізикальні методи, загально-клінічні та після купування нападу бронхообструкції – імунологічні дослідження I та II рівнів (визначення в периферичній крові методом розеткоутворення популяції лімфоцитів, функції яких асоціювали з Т-лімфоцитами, Т-хелперами, Т-цитотоксичними/супресорами, В-лімфоцитами; дослідження вмісту в сироватці крові циркулюючих імунних комплексів; визначали рівень у сироватці крові імуноглобулінів класів А, М, G; аналізували киснезалежний метаболізм нейтрофільних та еозинофільних гранулоцитів крові за даними НСТ-тесту) та алергологічні фрагменти, а саме: враховувався обтяжений родинний алергологічний анамнез, клінічні прояви „ексудативно-катарального діатезу”, вміст у сироватці крові загального та специфічного IgE, шкірні реакції негайного типу до екзогенних алергенів.

Отримані дані аналізували методом варіаційної статистики. Популяційний аналіз результатів дослідження проводився з позицій біостатистики та клінічної епідеміології з визначенням показників ризику, урахуванням 95% довірчого інтервалу (95% ДІ) та ступеня вірогідності (p) [5, 6].

Обговорення результатів дослідження

Еозинофілія периферичної крові традиційно вважається показником алергічного діатезу [3]. Виходячи з цього, був проведений аналіз рівня відносного та абсолютного вмісту еозинофільних гранулоцитів крові, а також рівень активності їх киснезалежного метаболізму за даними НСТ-тесту в дітей груп порівняння. При оцінці вмісту еозинофілів у периферичній крові були отримані наступні показники: анеозинофілію відмічали в $67,7 \pm 10,3\%$ випадків в одній групі та $46,1 \pm 13,8\%$ спостережень у другій. Абсолютне еозинофільне число (АЕЧ) до 5 Г/л у дітей першої групи відмічали з частотою $23,8 \pm 9,3\%$ та становило $46,1 \pm 13,8\%$ випадків серед пацієнтів другої групи спостереження. Таким чином, у дітей зі схильністю до рецидивів бронхіальної астми частіше спостерігали анеозинофілію. Цей факт можна пояснити тим, що еозинофіли як ефекторні клітини алергічного запалення після реалізації його у вигляді нападу бронхіальної астми фіксуються в “шок”-органі, що призводить до зменшення їх вмісту в периферичній крові. Отже, традиційне ставлення до еозинофілії як маркера алергічної природи бронхіальної астми та її не-

сприятливого перебігу, є небезсумнівним [9]. Відсутність еозинофілів у лейкоцитарній формулі периферичної крові може розглядатися як несприятливий прогностичний критерій, а абсолютне еозинофільне число $>0,5$ Г/л – як відносно благополучний показник щодо рецидивів бронхіальної астми.

Підвищення показників киснезалежного метаболізму еозинофільних лейкоцитів периферичної крові за даними спонтанного і стимульованого НСТ тесту в дітей першої групи спостереження становили $0,4 \pm 0,01$ умовних одиниць (у.о.) та $0,5 \pm 0,02$ у.о., а у пацієнтів, які увійшли до другої групи – $0,3 \pm 0,01$ та $0,3 \pm 0,01$ у.о. відповідно ($P < 0,05$). Отже, в дітей, які продовжували страждати на бронхіальну астму після комплексного лікування в стаціонарі, встановлена чітка тенденція до підвищення показників активності киснезалежного метаболізму еозинофільних гранулоцитів крові за даними НСТ-тесту. Це можна пояснити з позицій стимуляції цих ефекторних клітин алергічного запалення цитокінами, що потрапляють у периферичну кров із місця алергічної запальної реакції негайного та пізнього типу в бронхах [7].

Показники киснезалежної мікробіцидності нейтрофільних гранулоцитів крові за даними спонтанного НСТ тесту в пацієнтів першої групи становили $0,6 \pm 0,1$ у.о., а в другій $0,5 \pm 0,1$ у.о. Щодо показників стимульованого НСТ тесту нейтрофілів, то вони дорівнювали – $0,5 \pm 0,1$ у.о. у I групі та $0,8 \pm 0,1$ у.о. у другій ($P < 0,05$). Таким чином, підвищення показників спонтанного та, особливо, стимульованого НСТ-тесту нейтрофілів частіше траплялося в дітей, в яких після комплексного лікування рецидиви бронхіальної астми не виникали, що, ймовірно, вказувало на інфекційну природу бронхіальної обструкції.

Аналіз показників гуморального імунітету, щодо вмісту в сироватці крові імуноглобулінів класів А, М, G, E – загальних, не виявив вірогідної різниці серед дітей клінічних груп порівняння. Так, у пацієнтів першої групи рівні Ig A (г/л), Ig M (г/л) та Ig G (г/л) у сироватці крові дорівнювали $0,81 \pm 0,1$, $0,76 \pm 0,07$ та $10,3 \pm 0,9$, а в дітей II клінічної групи – $0,80 \pm 0,1$, $0,76 \pm 0,07$ та $10,2 \pm 1,0$ відповідно ($P > 0,05$). Вміст у сироватці крові IgE (кЕ/л) серед хворих, що сформували I групу становив $168,6 \pm 44,8$, у дітей другої групи вказаний показник становив $137,3 \pm 24,7$ ($P > 0,05$). На основі цих даних, можна припустити, що підвищення в сироватці крові концентрації загального імуноглобуліну E не слід розглядати як чіткий

критерій несприятливого перебігу бронхіальної астми, що, між іншим, узгоджується з даними літератури останніх років [11].

Наявність у сироватці крові специфічних імуноглобулінів Е (і ++), титр яких мав міцний позитивний кореляційний зв'язок (+0,8) із шкірними реакціями негайного типу до небактеріальних алергенів, у першій групі відмічалася з частотою 71,4% та відповідно 40,0% у другій групі ($P < 0,01$). Таким чином, виявлення в сироватці крові високих титрів специфічних Іg Е, ймовірно, слід розглядати, як показник ризику рецидивів бронхіальної астми в дітей раннього віку.

Оскільки синтез імуноглобулінів Е регулюється Т-клітинами [2], проведено аналіз їх вмісту в крові дітей груп порівняння. Показники відносних величин субпопуляцій Т-лімфоцитів, функція яких асоціює з супресорною, в дітей І групи становили $12,9 \pm 2,6$ % та $17,8 \pm 4,0$ % у пацієнтів ІІ групи. Рівень Т-хелперів (%) у першій та другій групах склав $28,1 \pm 4,7$ та $24,9 \pm 2,0$ відповідно. Таким чином, відмічається тенденція до зниження рівня субпопуляції Т-лімфоцитів, функція яких асоціює з супресорною й підвищення субпопуляції, функція якої асоціює з хелперною.

Більш виражено ця тенденція визначається при порівнянні маргінальних значень вмісту Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій: значення $CD_4 > 30\%$ встановлено у 41,7 % випадків серед дітей І групи спостереження та у 34,8 % випадків серед пацієнтів другої групи, а рівень $CD_8 < 10\%$ спостерігали з частотою 50,0 % та 34,8 % випадків у І та ІІ групах відповідно.

Враховуючи підвищення рівня киснезалежного метаболізму еозинофільних лейкоцитів крові в дітей зі схильністю до рецидивів бронхіальної астми, проведено аналіз афінності рецепторів цих гранулоцитів до еритроцитів барана (Е-РУК_{еоз}) та комплекменту (ЕАК-РУК_{еоз}). У першій групі показники Е-РУК_{еоз} (%) та ЕАК-РУК_{еоз} (%) становили $17,0 \pm 7,6$ та $12,9 \pm 4,6$ відповідно. У дітей, які в процесі катamnестичного спостереження не демонстрували рецидивів бронхіальної астми, значення ЕАК-РУК_{еоз} дорівнювало $6,0 \pm 4,1$ %, а показник Е-РУК_{еоз} становив $17,5 \pm 8,0$ % ($P > 0,05$). Таким чином, отримані дані дають підставу вважати, що підвищення киснезалежного метаболізму крові не реалізується через вищенаведені рецептори, а показники афінності рецепторів на мембрані Т-лімфоцитів і еозинофільних гранулоцитів крові не відображають характеру природного розвитку бронхіальної астми після проведеного лікування. Це можна пояснити або низькою специфічністю оцінки функцій цих рецепторів методом розеткоутворення, або реалізацією алергічного запалення через інші мембранні рецептори, наприклад комплементарні.

Згідно з даними літератури [3], підвищений рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) частіше зустрічається в дітей з несприятливим перебігом бронхіальної астми. При аналізі вмісту ЦІК (одиниці оптичної щільності) в сироватці крові обстежених дітей вірогідної різниці за вказаним показником ($85,7 \pm 19,3$ – І група та $88,4 \pm 16,8$ – ІІ група ($P > 0,05$)) не виявлено.

Таблиця 1

Показники імунологічних критеріїв ризику рецидивів бронхіальної астми у дітей раннього віку

Критерії ризику	Показники ризику	
	Атрибутивний ризик	Пропорційність шансів (95% ДІ); р
НСТеоз (спонт) $> 0,30$ у.о.	24,2 %	2,69 (1,5 – 4,8); $< 0,05$
НСТеоз (стим) $> 0,50$ у.о.	47,5 %	8,0 (4,2 – 15,2); $< 0,01$
специфічний ІgЕ сироватки крові ($\geq ++$)	31,8 %	3,71 (2,1 – 6,7); $< 0,01$

Таблиця 2

Показники клініко-анамнестичних критеріїв ризику рецидивів бронхіальної астми в дітей раннього віку

Критерії ризику	Показники ризику	
	Атрибутивний ризик	Пропорційність шансів (95% ДІ); р
початок захворювання (після 2 років)	28,3 %	3,23 (1,7 – 5,9); $< 0,01$
перенесений бронхіоліт	16,6 %	1,97 (1,0 – 4,2); $< 0,05$
частота попередніх бронхообструкцій більше 4	22,0 %	2,45 (1,4 – 4,3); $< 0,05$
позитивний родинний алергоанамнез	42,3 %	6,16 (3,3 – 11,6); $< 0,01$
куріння батьків	18,6 %	2,15 (0,9 – 4,9); $< 0,05$
тяжкий перебіг бронхіальної астми	47,9 %	13,6 (3,6 – 51,6); $< 0,01$

Таким чином, імунологічні критерії ризику рецидивів бронхіальної астми перш за все пов'язані з активністю еозинофільних гранулоцитів крові та наявністю в сироватці високих титрів специфічних IgE. Використовуючи популяційний метод аналізу, були визначені показники ризику рецидивів бронхіальної астми в дітей раннього віку з урахуванням 95% довірчого інтервалу та ступеня вірогідності (табл. 1).

Слід зауважити, що незважаючи на вірогідність показників імунологічних критеріїв ризику рецидивів, їх слід розглядати лише як додаткові, віддаючи пріоритет клінічним даним (табл. 2).

Отже, згідно результатів дослідження, до найбільш вагомих клініко-анамнестичних критеріїв ризику рецидивів бронхіальної астми в дітей раннього віку слід віднести початок захворювання у віці старше 2 років, наявність вказівок в анамнезі на часті епізоди обструкції бронхів та перенесений бронхіоліт, позитивний родинний алергоанамнез, куріння батьків дитини та критерій, який, в цілому, інтегрує всі клінічні аспекти захворювання — тяжкий варіант перебігу бронхіальної астми.

Таким чином, урахування комплексу анамнестичних та клініко-параклінічних даних, а не лише результатів допоміжних методів дослідження, дозволяє створити уявлення про перебіг бронхіальної астми в дитини.

Висновки

1. До вірогідних імунологічних критеріїв ризику рецидивів бронхіальної астми в дітей раннього віку слід віднести такі показники, як активація киснезалежного метаболізму еозинофільних гранулоцитів крові за даними спонтанного (НСТ еоз (спонт) > 0.30 у.о.) і, особливо, стимульованого НСТ-тесту (НСТ еоз (стим) > 0.50 у.о.), а також наявність у сироватці крові високих титрів специфічних імуноглобулінів класу E.

2. Такі імунологічні показники, як підвищення загального IgE в сироватці крові (< 170 кЕ/л), дисімуноглобулінемія A, M, G-класів, підвищення рівня ЦІК, розеткоутворювальна здатність еозинофілів до еритроцитів барана та комплементу, а також рівні CD₄ та CD₈ суттєво не відображають ризик рецидивів бронхіальної астми в дітей раннього віку.

3. Підвищення киснезалежної мікрообидності нейтрофільних гранулоцитів крові за даним НСТ-тесту та помірна еозинофілія (до 5 Г/л) після купування нападу бронхообструкції свідчать про сприятливий перебіг захворювання.

Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження дозволять розкрити нові патофізіологічні механізми патогенезу бронхіальної астми у дітей.

Література. 1. Barbee RA, Murphy S. The natural history of asthma // J Allergy Clin Immunol. — 1998. — Vol. 102, No 10. — P. 65-72. 2. Brown V, Warke T.J. T-cell cytokine profiles in childhood asthma // Thorax. — 2003. — Vol. 58, No 4. — P. 311-316. 3. Carolyn E Donovan, Patricia W Finn. Immune mechanisms of childhood asthma // Thorax. — 1999. — Vol. 54, No 10. — P. 938-946. 4. Colin F Robertson. Long-term outcome of childhood asthma // MJA. — 2002. — Vol. 177, No 6. — P. 42-44. 5. Dawson-Saunders B., Trapp R.G. Basic & Clinical Biostatistics. — a Lange medical book, 2nd ed. Charleston, - 1995. — P. 6-20. 6. Greenberg R.S., Daniels S.R., Flanders W.D. Medical Epidemiology. — a Lange medical book, 2nd ed. Charleston, - 1995. — 196 p. 7. Holt PG. Immunoregulation of the allergic reaction in the respiratory tract // Eur Respir J. — 1996. — Vol. 21, No 9. — P. 85-89. 8. Ibanez Sandin, Alonso Lebrero. Evolution of childhood asthma // Nino Jesus. — 2000. — No 7. — P. 34-65. 9. J. Auleita, Susan B. Shurin. Eosinophilia: What does it mean? // Contemporary Pediatrics Archive. — 2000. — No 1. — P. 17-25. 10. Malcolm R. Sears. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood // NEJM. — 2003. — Vol. 349, No 15. — P. 1414-1422. 11. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Hewitt CJ, Holdaway MD. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children // N Engl J Med. — 1999. — Vol. 325, No 10. — P. 1067-1071.

ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ДИСБАЛАНСА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА, БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ПРИ ОЦЕНКЕ РИСКА РЕЦИДИВОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Т. Л. Безрукова

Резюме. Поскольку бронхиальная астма в большинстве случаев развивается на основе аллергического воспаления, было решено необходимым выучить иммунологические критерии риска рецидивов заболевания. Сформировано две клинические группы наблюдения: первая группа — 129 детей раннего возраста, у которых в процессе катamnестического наблюдения отмечались приступы бронхиальной астмы; вторую группу составили 186 пациентов, у которых после комплексного лечения в стационаре рецидивов заболевания не наблюдалось. Длительность катamnестического наблюдения составила от трех до 19 лет. Популяционный анализ результатов исследования позволил отнести к достоверным иммунологическим критериям риска рецидивов бронхиальной астмы у детей раннего возраста такие показатели как, активация кислородозависимого метаболизма эозинофилов крови по данным спонтанного и особенно стимулированного НСТ-теста и наличие в сыворотке крови высоких титров специфических Ig E.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, риск рецидивов, иммунология.

THE SIGNIFICANCE OF IMMUNOLOGICAL IMBALANCE IN YOUNG CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA IN ESTIMATING THE RISK OF THE DISEASE RECURRENCE

Т. Л. Безрукова

Abstract. Due to the fact that bronchial asthma usually develops on the basis of allergic inflammation it was considered necessary to study immunological risk criteria of the

disease recurrences. Two clinical observation groups were formed: the first group – 129 young children, who had bronchial asthma attacks during a catamnestic observation; the second group consisted of 186 patients, who did not experience disease recurrences after a complex stationary treatment. The duration of the catamnestic observation was from 3 to 19 years. The populational analysis of the study results allowed to classify as probable immunological risk criteria of the bronchial asthma recurrence in young children such

indexes as activation of oxygen-dependent metabolism of blood eosinophils according to the data of spontaneous and especially stimulated NBT-test and the presence of high titres of specific IgE in blood serum.

Key words: children, bronchial asthma, recurrence risk, immunology.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. – 2004. – Vol.3, №4. – P.01–05.

Надійшла до редакції 22.11.2004