

УДК 616.248-053.2: 616.233-002.2-085.281:575

КОЛОСКОВА О.К.<sup>1</sup>, БіЛОУС Т.М.<sup>1</sup>, МИКАЛЮК Л.В.<sup>1</sup>, МАЛАНЧУК С.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Буковинський державний медичний університет

<sup>2</sup> Міська дитяча поліклініка, м. Чернівці

## ІМУНОЛОГІЧНИЙ СТАТУС ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ, У ПЕРІОДІ ФЕБРИЛЬНИХ НАПАДІВ

**Резюме.** Мета дослідження полягала у вивченні діагностичної цінності деяких імунологічних тестів у верифікації бактеріальної та/або вірусної інфекції при фебрильних епізодах загострень бронхіальної астми у дітей. На базі алергологічного відділення Чернівецької обласної дитячої лікарні методом простої випадкової вибірки було проаналізовано дані 119 дітей із бронхіальною астмою, які надійшли до лікарні з приводу загострення астми, пов'язаного з лихоманкою, і з яких були сформовані дві групи клінічного спостереження. При проведенні аналізу клінічних і лабораторних даних у дітей з фебрильними нападами бронхіальної астми бактеріальної або вірусної природи виявлено, що у таких пацієнтів вірогідно частіше були підвищеними рівень Т-лімфоцитів різних субпопуляцій та показники НСТ-тесту нейтрофілів крові.

**Ключові слова:** діти, бронхіальна астма, фебрильні загострення.

### Вступ

Останніми десятиліттями бронхіальна астма (БА) міцно посідає позиції серед найбільш частих форм хронічної патології дитячого віку. Особливо часто трапляється ця патологія у субпопуляції дітей, які мають ознаки атопії — успадкованої схильності до гіперпродукції імуноглобуліну Е (IgE). В основі бронхіальної астми лежить хронічне запалення дихальних шляхів з імунними порушеннями [4], що вимагає проведення довготривалої протизапальної терапії. Симптоми та загострення БА провокуються різними факторами, зокрема інфекційними збудниками (у першу чергу вірусними), аероалергенами неінфекційного походження, фізичним навантаженням, компонентами тютюнового диму, хімічними іритантами тощо [3]. Багатофакторний характер формування БА, що включає генетичну схильність, вплив навколишнього середовища, імунні та нейрогенні ланки неспецифічної і специфічної гіперреактивності, роль інфекційних факторів, вимагає врахування кожного патогенетичного компонента, здатного впливати на перебіг астми [1]. З огляду на це детальне вивчення ролі імунних зрушень у формуванні астма-фенотипу залишається актуальним завданням сучасної педіатрії й алергології.

Відомо, що до складних імунологічних механізмів розвитку астми залучаються численні клітини [5], що відіграють ключову роль у формуванні гіперсприйнятливості дихальних шляхів у дітей. Зокрема, внаслідок антигенної стимуляції первинних ефекторних клітин вивільняються медіатори, здатні викликати алергічну реакцію негайного або сповільненого типу. Процес ди-

ференціювання В-лімфоцитів у клітини, що продукують IgE, при БА провокується впливом різноманітних алергенів та контролюється Т-лімфоцитами [2]. У свою чергу, дендритні клітини та макрофаги виконують функцію розщеплення причинно-значущих антигенів до пептидів та презентації їх Т-лімфоцитам-хелперам в асоціації з молекулами гістосумісності класу II. Внаслідок цього виділяється низка цитокінів і факторів росту, що стимулюють дозрівання специфічних Т-клітин, а також переважне диференціювання CD4+ клітин у Th2-хелпери. Даний механізм є ключовим щодо розвитку IgE-опосередкованих алергічних реакцій. Водночас при активації вторинних ефекторних клітин крові відбувається їх дегрануляція з викидом агресивних внутрішньоклітинних продуктів, що поглиблюють запальний процес і сприяють формуванню гіперсприйнятливості бронхів шляхом подразнення аферентних закінчень блукаючого нерва (набряк і гіперсекреція слизу) та безпосереднього впливу на мускулатуру бронхів (бронхоспазм).

Оскільки гострі інфекційні захворювання (у першу чергу вірусні) мають одночасно провокуючий [6, 8] та

Адреса для листування з авторами:

Білоус Т.М.

E-mail: tanja.vorotnjak@gmail.com

© Колоскова О.К., Білоус Т.М., Микалюк Л.В.,

Маланчук С.М., 2015

© «Актуальна інфектологія», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

протекторний вплив на розвиток БА, [7] цікавим видається питання щодо відмінностей у патофізіологічних механізмах розвитку захворювання за тригерної ролі різних внутрішніх та зовнішніх факторів. Існує припущення стосовно наявності таких розбіжностей у патогенетичних механізмах, що сприяють формуванню астма-фенотипу під впливом різних варіантів генетичного поліморфізму, а також елементів навколишнього середовища, зокрема інфекційних тригерів.

З огляду на це метою дослідження було вивчити особливості імунограми периферійної крові у хворих на БА школярів з ознаками фебрильних загострень захворювання.

Мета роботи — вивчити імунологічні показники у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від наявності підвищеної температури тіла у нападному періоді.

## Матеріал і методи

Для досягнення мети роботи обстежено 119 дітей шкільного віку на базі пульмонологічного відділення обласної дитячої клінічної лікарні м. Чернівців, з яких у подальшому сформували дві групи порівняння залежно від ознак гострої респіраторної інфекції (ГРІ) під час нападу, що асоціювала з наявністю лихоманки. Першу (I, основну) клінічну групу становили 83 дитини, хворі на БА, в яких спостерігалася підвищена температура тіла при надходженні до стаціонару (середній вік  $10,70 \pm 0,57$  року, 61,1 % хлопців, 52,8 % сільських жителів). До складу другої (II) групи порівняння увійшло 36 хворих без лихоманки (середній вік  $10,40 \pm 0,31$  року, 68,7 % хлопчиків, 62,7 % сільських мешканців). За основними клінічними характеристиками групи були порівнянними.

Комплекс імунологічних досліджень периферійної крові включав визначення рецепторів до моноклональних антитіл CD-3, CD-4, CD-8 на лімфоцитах крові, вміст Т-лімфоцитів за даними спонтанної розеткоутворювальної здатності лімфоцитів з еритроцитами барана за методикою М. Jondal і співавт. у модифікації Е.Ф. Чернушенко і співавт.; оцінку фагоцитарної активності та фагоцитарного числа нейтрофільних лейкоцитів за Е.Ф. Чернушенко; визначення киснезалежного метаболізму еозинофільних та нейтрофільних гранулоцитів крові — за даними спонтанного та стимульованого НСТ-тесту в модифікації В.В. Климова і співавт.; визначення вмісту в сироватці крові імуноглобулінів класів А, М, G — методом радіальної імунізації в агарі за Manchini G. et al. (1965); оцінку активності системи комплементу з урахуванням загальної комплементарної активності — за Е.Ф. Чернушенко; вивчення циркулюючих імуних комплексів (ЦІК) здійснювали за методикою І.Л. Константинової; визначення вмісту інтерлейкінів-4, -5 і -8 у сироватці крові — твердофазним імуоферментним методом; дослідження вмісту загального IgE у сироватці крові — шляхом двосайтового імуоферментного аналізу.

Отримані результати аналізували за допомогою пакета програм Statistica 7.0 StatSoft Inc. з використанням

параметричних і непараметричних методів обчислення, а також методів біостатистики та клінічної епідеміології. Діагностичну цінність показників оцінювали за чутливістю, специфічністю (СТ), передбачуваною цінністю позитивного і негативного результату, відношенням правдоподібності, відношенням шансів (ВШ), абсолютним ризиком (АР), посттестовою вірогідністю позитивного результату.

## Результати та їх обговорення

Оцінка клінічних симптомів перебігу нападу БА у групах дітей, сформованих залежно від наявності лихоманки, що супроводжувала ГРІ, дозволила виявити значні відмінності. Так, у пацієнтів I групи у 44,4 % випадків траплялися ознаки інтоксикації, у 50,0 % визначалася гіперемія слизової оболонки зіву, у 72,1 % — ознаки риніту, що підкреслювало роль інфекційної природи тригерів, які провокували напади БА у хворих. У групі порівняння дещо рідше траплялися симптоми інтоксикації (8,4 %;  $P < 0,05$ ), гіперемія слизової зіву (19,3 %,  $P < 0,05$ ) та явища риніту (62,6 %,  $P > 0,05$ ). Тяжкий непродуктивний кашель траплявся в 11,1 % дітей I групи; середньої сили кашель турбував 86,1 % дітей цієї групи. У групі порівняння такі симптоми відзначалися відповідно у 3,61 та 91,6 % спостережень (в усіх випадках  $P > 0,05$ ).

Серед хворих I групи явища помірної задишки експіраторного характеру відзначені у 80,5 %, тяжка задишка мала місце у 5,5 % випадків. У представників II групи тяжка задишка реєструвалася в 1,2 % спостережень, помірна — у 79,5 % випадків ( $P > 0,05$ ). Дуже тяжкий візінг відзначався у 5,5 % у дітей I групи проти 1,2 % у II групі ( $P > 0,05$ ), помірно виражений — відповідно у 88,9 та 95,2 % спостережень ( $P > 0,05$ ), відчуття стискання у грудях відзначали 47,2 % представників I групи і 30,1 % дітей II групи порівняння ( $P > 0,05$ ). Здута грудна клітка, що свідчила про значну гіперінфляцію легень, визначалася при огляді дітей груп порівняння відповідно у 77,8 і 60,2 % випадків ( $P < 0,05$ ), тимпанічний перкуторний звук отримано у 69,4 та 77,1 % випадків відповідно ( $P > 0,05$ ). Отже, напади БА мали типовий перебіг і принципових розбіжностей за клінічними ознаками не спостерігалось.

Беручи до уваги імуні патогенетичні механізми формування запального процесу бронхів при БА, автори вважали доцільним вивчити показники імунограми периферійної крові у пацієнтів груп порівняння. Так, встановлені певні відмінності у показниках вмісту імунокомпетентних лімфоцитів у периферійній крові, визначених методом CD-типування та розеткоутворення (табл. 1).

При цьому встановлено статистично значущі відмінності у вигляді зниження відносного вмісту субпопуляції лімфоцитів, функція яких асоціює з хелперною, супресорною, а також зрілими В-лімфоцитами (CD4, CD8, CD22), що в цілому збігається з даними літератури та свідчить про міграцію хелперів у слизову оболонку дихальних шляхів (табл. 2).

У табл. 3 наведені показники середнього вмісту імуноглобулінів основних класів у сироватці крові дітей, які увійшли до складу клінічних груп порівняння.

Отже, у дітей із фебрильними нападами БА, можливо, спровокованими інфекційними факторами, виявляється незначно більший уміст імуноглобулінів основних класів та загального IgE в сироватці крові, що, можливо, відбивало неоднорідність тригерних факторів, які загострюють перебіг БА, а також наявність серед них як неінфекційних, так і інфекційних стимулів.

З огляду на встановлені тенденції видавалося доцільним вивчити концентрацію в сироватці крові хворих дітей умісту основних інтерлейкінів (ІЛ-4, -5, -8), що продукуються досліджуваними імунокомпетентними клітинами (табл. 4).

Отримані дані свідчать про те, що у хворих із фебрильними нападами БА провідну роль у реалізації запального процесу відіграє ІЛ-5, що активує еозино-

фільні гранулоцити, і меншу — ІЛ-8, який рекрутує з кісткового мозку нейтрофільні лейкоцити та активує їх адгезивні молекули.

Встановлено деякі відмінності у показниках умісту циркулюючих імунних комплексів та активності системи комплементу в дітей груп порівняння. Отримані дані дають підстави вважати, що в обстежених хворих із підвищеною температурою тіла у періоді нападу БА в крові відзначено збільшення вмісту ЦІК на фоні посиленої активації системи комплементу. Так, середній уміст ЦІК у представників I групи становив  $164,50 \pm 9,29$  од.опт.щільн., II групи —  $148,60 \pm 5,44$  од.опт.щільн. ( $P > 0,05$ ) при регіональній нормі вмісту ЦІК у практично здорових дітей  $120,0$  од.опт.щільн. Активність комплементу відповідно сягала  $0,060 \pm 0,008$  ум од. та  $0,040 \pm 0,002$  ум.од. ( $P < 0,05$ ).

Наявність у дитини фебрильних нападів БА передбачала активацію вторинних ефекторних клітин та перш за все їх киснезалежних процесів. З огляду на це

**Таблиця 1. Показники вмісту імунокомпетентних Т-лімфоцитів у периферійній крові дітей**

Клінічні групи	Метод розеткоутворення		Метод CD-типування	
	Абсолютний, г/л (M ± m)	Відносний, % (P ± m)	Абсолютний, г/л (M ± m)	Відносний, % (P ± m)
I	$0,78 \pm 0,07$	$33,80 \pm 2,47$	$0,67 \pm 0,09$	$25,60 \pm 1,58$
II	$0,94 \pm 0,06$	$34,70 \pm 1,14$	$0,83 \pm 0,06$	$34,20 \pm 2,00$
P	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$

Примітка (тут і у табл. 2–7): P — вірогідність різниці.

**Таблиця 2. Відносний уміст субпопуляцій імунокомпетентних лімфоцитів у периферійній крові пацієнтів груп порівняння (%)**

Клінічні групи	Відносний уміст популяцій лімфоцитів, P ± m		
	CD4-лімфоцити	CD8-лімфоцити	CD22-лімфоцити
I	$18,60 \pm 1,30$	$15,00 \pm 1,16$	$21,20 \pm 1,98$
II	$23,90 \pm 0,96$	$19,20 \pm 1,06$	$21,80 \pm 0,89$
P	$< 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$

**Таблиця 3. Показники середнього вмісту імуноглобулінів основних класів у сироватці крові дітей груп порівняння (M ± m)**

Клінічні групи	Вміст імуноглобулінів (г/л)			
	IgM	IgG	IgA	IgE, МО/мл
I	$1,75 \pm 0,42$	$10,80 \pm 1,51$	$2,54 \pm 0,96$	$822,9 \pm 91,2$
II	$1,41 \pm 0,12$	$9,90 \pm 0,49$	$1,34 \pm 0,09$	$753,3 \pm 82,8$
P	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$

**Таблиця 4. Показники середнього вмісту окремих інтерлейкінів у сироватці крові дітей груп порівняння (M ± m)**

Клінічні групи	Вміст інтерлейкінів (пг/мл)			
	ІЛ-4	ІЛ-5	ІЛ-8	IgE, МО/мл
I	$6,80 \pm 1,39$	$34,00 \pm 22,54$	$7,60 \pm 0,81$	$822,9 \pm 91,2$
II	$15,40 \pm 5,17$	$23,80 \pm 10,41$	$7,50 \pm 0,62$	$753,3 \pm 82,8$
P	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$

Таблиця 5. Результати НСТ-тесту гранулоцитів периферійної крові у дітей груп порівняння ( $M \pm m$ )

Клінічні групи	НСТ-тест нейтрофілів, %		НСТ-тест нейтрофілів, ЦХК, ум.од.	
	Спонтанний	Стимульований	Спонтанний	Стимульований
I	34,80 ± 2,51	46,40 ± 3,02	0,41 ± 0,04	0,56 ± 0,05
II	26,30 ± 1,42	39,00 ± 1,86	0,32 ± 0,02	0,49 ± 0,03
P	< 0,05	< 0,05	< 0,05	> 0,05

Примітка (тут і у табл. 6): ЦХК — цитохімічний коефіцієнт.

Таблиця 6. Результати НСТ-тесту еозинофілів крові в дітей груп порівняння ( $M \pm m$ )

Клінічні групи	НСТ-тест еозинофілів, %		НСТ-тест еозинофілів, ЦХК, ум.од.	
	Спонтанний	Стимульований	Спонтанний	Стимульований
I	14,50 ± 1,82	14,50 ± 1,82	0,18 ± 0,02	0,19 ± 0,02
II	14,80 ± 0,97	14,80 ± 0,97	0,17 ± 0,01	0,18 ± 0,01
P	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Таблиця 7. Показники фагоцитарної функції гранулоцитів периферійної крові у дітей груп порівняння ( $P \pm m$ )

Клінічні групи	Нейтрофіли		Еозинофіли	
	Фагоцитарна активність, %	Фагоцитарне число, ум.од.	Фагоцитарна активність, %	Фагоцитарне число, ум.од.
I	78,50 ± 1,59	7,50 ± 0,50	69,10 ± 2,67	2,70 ± 0,43
II	79,60 ± 1,22	8,60 ± 0,49	69,70 ± 2,23	3,30 ± 0,45
P	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

проаналізовано показники спонтанного і стимульованого НСТ-тесту нейтрофільних гранулоцитів крові у групах порівняння (табл. 5).

Таким чином, виявлено статистично значущі міжгрупові відмінності у середніх показниках тесту з нітросинім тетразолієм у спонтанному і стимульованому пірогеналом варіантах зі значним зниженням індексу стимуляції нейтрофілів периферійної крові, що обчислюється шляхом віднесення результатів стимульованого НСТ-тесту до показників спонтанного варіанта (у представників I групи —  $1,13 \pm 0,08$  ум.од., у хворих II групи —  $1,47 \pm 0,10$  ум.од.;  $P < 0,05$ ). Можливо, це вказувало на певну виснаженість здатності нейтрофілів до дегрануляції у процесі нейтрофіл-опосередкованого алергічного запалення бронхів у дітей з інфекційно-залежними нападами захворювання.

Разом із тим наявність лихоманки під час нападу БА асоціювала з ризиком зростання киснезалежної мікробіцидності нейтрофілів у периферійній крові понад 35,0 % (ВШ — 2,7, ВР — 1,8, АР — 0,24), їх цитохімічним коефіцієнтом (ЦХК) понад 0,41 ум.од. (ВШ — 2,6, ВР — 1,9, АР — 0,2) та індексом стимуляції даних клітин менше ніж 1,13 ум.од. (ВШ — 2,3, ВР — 1,8, АР — 0,18).

Знижений вміст імунокомпетентних Т-лімфоцитів, зокрема Т-хелперної та супресорної їх субпопуляції, підвищення вмісту в сироватці крові IgE, ІЛ-5 та ЦІК, а також ознаки виснаження здатності нейтрофілів периферійної крові до респіраторного вибуху — це імунологічні ознаки, що характеризують особливості інфек-

ційно-залежних нападів БА та міграцію ефektorних клітин і Т-хелперів 2-го типу у дихальні шляхи. Попри високий вміст у сироватці ІЛ-5, не встановлено суттєвих розбіжностей у показниках киснезалежного метаболізму еозинофілів крові у групах порівняння, хоча саме даний цитокін рекрутує з кісткового мозку, запускає проліферацію та диференціювання ацидофільних гранулоцитів крові. Цікаво, що виявлені закономірності не повторювалися при вивченні показників киснезалежного метаболізму еозинофільних гранулоцитів у крові обстежених хворих (табл. 6).

Разом із тим фагоцитарні функції гранулоцитів крові, зокрема показник фагоцитарної активності та фагоцитарного числа, мали тенденцію до зростання у дітей II клінічної групи (табл. 7).

## Висновки

Отже, процес хронічного запалення при БА за наявності фебрильних нападів вирізняється певними імунологічними особливостями, що полягають у тенденціях до зменшеного вмісту імунокомпетентних Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій CD3, CD4, CD8, збільшення вмісту в сироватці крові імуноглобулінів А, М, G та Е, зростанні вмісту ІЛ-5. За даними НСТ-тесту нейтрофілів крові у таких пацієнтів визначається активність киснезалежного метаболізму у поєднанні зі зменшенням їх індексу стимуляції, а також відзначається тенденція до зниження фагоцитарних функцій гранулоцитів крові.

## Список літератури

1. Литвинець Л.Я. Імунологічні зміни та особливості розвитку запалення при бронхіальній астмі у дітей / Л.Я. Литвинець, О.Б. Синоверська // *Здоров'я ребенка*. — 2011. — № 6(33).
2. Современная концепция патогенеза бронхиальной астмы у детей / И.И. Балаболкин, И.Е. Смирнов, В.А. Булгакова [и др.] / *Имунопатология, аллергология, инфектология*. — 2006. — № 1. — С. 26-36.
3. Уманець Т.Р. Диагностика и лечение бронхиальной астмы у детей с позиций доказательной медицины / Т.Р. Уманец, В.Ф. Лапшин // *Здоров'я України*. — 2009. — № 4. — С. 14-17.
4. Ячник А.И. Механизмы реализации хронического воспаления при бронхиальной астме и возможные подходы к лечению / А.И. Ячник, Г.П. Победенная // *Український пульмонологічний журнал*. — 2005. — № 1. — С. 60-63.

5. Яшина Л.О. Важливі питання діагностики і терапії бронхіальної астми // *Нова медицина*. — 2003. — № 1(6). — С. 10-17.
6. Atkinson T.P. Is asthma an infectious disease? New evidence / T.P. Atkinson // *Current Allergy Asthma Reports*. — 2013. — Vol. 13(6). — P. 702-709.
7. Green R.H. Stability of inflammatory phenotypes in asthma / R.H. Green, I. Pavord // *Thorax*. — 2012. — № 2. — P. 46-57.
8. Çalışkan M., Bochkov Y.A., Kreiner-Møller E. et al. Rhinovirus Wheezing Illness and Genetic Risk of Childhood-Onset Asthma / M. Çalışkan, Y.A. Bochkov, E. Kreiner-Møller [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — Vol. 368. — P. 1398-1407.

Отримано 00.00.15 ■

Колоскова Е.К.<sup>1</sup>, Белоус Т.М.<sup>1</sup>, Микалюк Л.В.<sup>1</sup>,  
Маланчук С.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Буковинський державний медичний університет  
<sup>2</sup> Городская детская поликлиника, г. Черновцы

### ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, В ПЕРИОДЕ ФЕБРИЛЬНЫХ ПРИСТУПОВ

**Резюме.** Цель исследования заключалась в изучении диагностической ценности некоторых иммунологических тестов в верификации бактериальной и/или вирусной инфекции при фебрильных эпизодах обострений бронхиальной астмы у детей. На базе аллергологического отделения Черновицкой областной детской больницы методом простой случайной выборки были проанализированы данные 119 детей с бронхиальной астмой, которые поступили в больницу по поводу обострения астмы, связанного с лихорадкой, и из которых были сформированы две группы клинического наблюдения. При проведении анализа клинических и лабораторных данных у детей с фебрильными приступами бронхиальной астмы бактериальной или вирусной природы отмечено, что у таких пациентов достоверно чаще были повышенными уровень Т-лимфоцитов разных субпопуляций и показатели НСТ-теста нейтрофилов крови.

**Ключевые слова:** дети, бронхиальная астма, фебрильные обострения.

Koloskova O.K.<sup>1</sup>, Belous T.M.<sup>1</sup>, Mikaliuk L.V.<sup>1</sup>,  
Malanchuk S.M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bukovinean State Medical University  
<sup>2</sup> City Child Out-Patient Hospital, Chernivtsi, Ukraine

### IMMUNOLOGICAL STATUS OF CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA DURING FEBRILE EPISODES

**Summary.** The aim of the research was to study the diagnostic value of some immunological tests for the verification of bacterial and/or viral infection during febrile episodes of bronchial asthma exacerbations in children. On the base of allergological unit of Chernivtsi Regional Child Hospital by the method of simple random sampling there have been examined 119 child patients with bronchial asthma who were admitted to the hospital due to asthma exacerbation caused by fever. They were divided into two groups of clinical observation. The analysis of clinical and laboratory data in children with bacterial and viral febrile bronchial asthma attacks revealed that such patients more likely had higher level of T-lymphocyte of various subpopulations and indices of NBT test neutrophils.

**Key words:** children, bronchial asthma, febrile exacerbation.