

УДК 616.248-053.3

Л.О. Безруков, О.К. Колоскова,
Т.М. ВоротнякБуковинський державний медичний
університет, м. ЧернівціВМІСТ ОКСИДУ АЗОТУ В КОНДЕНСАТІ ТА
ІМУНОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ ЗА
РІЗНОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ БРОНХІАЛЬНОЇ
АСТМИ В ШКОЛЯРІВ**Ключові слова:** діти, бронхіальна
астма, імунологічні показники, оксид
азоту.**Резюме.** Оцінені імунологічні показники периферичної крові та вміст оксиду азоту в конденсаті видихуваного повітря в 127 дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму різного ступеня тяжкості. Відмічена наявність кореляційних зв'язків деяких показників при загостренні бронхіальної астми та вегетативної дисфункції, що, можливо, свідчить про їх взаємозв'язок у рецидивуванні хронічних захворювань.**Вступ**

Оскільки основою бронхіальної астми є хронічний запальний процес у дихальних шляхах, протизапальна терапія може розглядатися як один із напрямків у лікуванні цього захворювання. Наразі бронхіальна астма в дітей характеризується запальним процесом дихальних шляхів не тільки з залученням алергічних механізмів за участю еозинофілів, але й неалергічних механізмів за участі нейтрофілів [2, 3, 4]. У дітей ступінь тяжкості та інтенсивність запальних змін, як правило, визначається за даними клінічної картини та спірограми. Водночас, перспективним, проте не до кінця вивченим, вважається такий неінвазивний об'єктивний метод дослідження активності запалення в дихальних шляхах, як аналіз конденсату видихуваного повітря. У конденсаті визначають сполуки білків, ліпідів, неорганічних молекул тощо [5]. Проте такі дослідження проводилися переважно у дорослих пацієнтів [6]. Таким чином, слід визнати актуальним вивчення показників патогенетичних ланок запального процесу в конденсаті видихуваного повітря при бронхіальній астмі в дітей.

Мета дослідження

Оцінити імунологічні показники периферичної крові та рівень метаболітів оксиду азоту в конденсаті видихуваного повітря за різного ступеня тяжкості бронхіальної астми в дітей шкільного віку.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

На базі ОДКЛ №1 м. Чернівці обстежено 127 дітей, які отримували стаціонарне лікування з приводу загострення бронхіальної астми (БА). Усім дітям під час госпіталізації проведено комплексне клінічне та імунологічне обстеження. Залежно від ступеня тяжкості захворювання сфор-

мовані три клінічні групи порівняння. I клінічну групу склали 48 дітей шкільного віку, хворих на тяжкий ступінь БА, II клінічну групу сформували 50 пацієнтів, хворих на середньо-тяжкий ступінь БА і III групу – 29 пацієнтів із легким перебігом БА. Діагноз бронхіальної астми верифікували за вимогами Міжнародного консенсусу (GINA-2006). Хлопчиків серед представників I клінічної групи було 64,6%, II групи – 77,8%, III – 79,1%. Середній вік пацієнтів становив $11,8 \pm 1,6$ року. Серед пацієнтів I групи сільських мешканців було 62,5%, II групи – 65,3% та III групи – 44,8%. Контрольну групу сформували 34 дитини з синдромом вегетативної дисфункції (СВД), які поступали на стаціонарне лікування в ОДКЛ №1 м. Чернівці без ознак запального процесу дихальної системи. Середній вік представників контрольної групи становив $14,5 \pm 2,1$ років, частка хлопчиків становила 70,6%. Таким чином, за основними клінічними показниками у групах порівняння суттєвих відмінностей не виявлено.

Обстеження дітей включало фізикальні, загально-клінічні, імунологічні методи дослідження (визначення у периферичній крові методом розеткоутворення Т-лімфоцитів, Т-хелперів, Т-супресорів, киснезалежний метаболізм нейтрофілів та еозинофілів крові за тестом з нітросинім тетразолієм – НСТ-тест), біохімічне дослідження конденсату видихуваного повітря з визначенням метаболітів оксиду азоту за методикою Ємченко Н.Л. (1994).

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Враховуючи неінвазивність методики отримання конденсату видихуваного повітря та доступність методики навіть у періоді загострення БА, нами проаналізовано вміст метаболітів оксиду азоту в конденсаті як маркера запалення в дихальних шляхах [7]. За тяжкого ступеня персистуючої БА показник вмісту оксиду азоту

в конденсаті становив $42,5 \pm 7,5$ мкмоль/л, за середньо-тяжкого ступеня – $40,4 \pm 12,0$ мкмоль/л, за легкого персистувальної – $43,5 \pm 8,7$ мкмоль/л ($p < 0,01$). Вміст оксиду азоту в конденсаті в дітей із вегетативною дисфункцією становив $33,5 \pm 7,5$ мкмоль/л ($p < 0,05$). На наш погляд, виявлені відмінності за показником вмісту в конденсаті видихуваного повітря оксиду азоту у хворих на БА можуть свідчити про активність запального процесу в дихальних шляхах при загостренні захворювання.

Оскільки при бронхіальній астмі відмічається перебудова імунної відповіді й дисбаланс імунної системи проаналізовано вміст субпопуляцій Т-лімфоцитів периферичної крові в дітей груп порівняння (табл. 1).

Відмічена тенденція до зниження вмісту Т-хелперів у периферичній крові й, відповідно, індексу відношення Т-хелперів до Т-супресорів в міру зменшення тяжкості персистування БА, можливо, пояснювалася активацією Т-хелперної ланки імунітету при частих загостреннях захворювання [8].

Спостерігався вірогідний зворотній кореляційний зв'язок вмісту оксиду азоту в конденсаті та вмісту Т-лімфоцитів у периферичній крові при легкій БА $r = -0,6$ ($p = 0,01$) та позитивний за тяжкої БА – $r = 0,32$ ($p = 0,04$), що, мабуть, відображало високу активність та взаємозв'язок імунних та оксидазних механізмів, відповідальних за захист

і запалення за тяжкого персистування астми. Відмічався вірогідний зворотній кореляційний зв'язок вмісту Т-супресорів у крові з оксидом азоту в конденсаті видихуваного повітря $r = -0,67$ ($p = 0,008$) за легкого перебігу персистувальної БА. За легкого перебігу астми відмічено переважання вмісту Т-супресорів над Т-хелперами. Виявлені зміни, мабуть, відображували роль Т-супресорів не тільки у контролі над процесом продукції аутоантитіл, але й найнижчу активність запального процесу при найлегшому перебігу захворювання.

Еозинофіли периферичної крові традиційно вважаються клітинами алергічного запального процесу та маркерами атопічної форми бронхіальної астми [1]. Виходячи з цього, в обстежених дітей проведений аналіз НСТ-тесту еозинофільних гранулоцитів крові (табл. 2).

Суттєвих відмінностей у показниках киснезалежного метаболізму еозинофільних гранулоцитів крові в дітей, хворих на БА, не виявлено, хоча спостерігалася тенденція до зниження показників спонтанного НСТ-тесту та індексу стимуляції еозинофілів в міру зменшення тяжкості перебігу захворювання.

У дітей із СВД показники спонтанного варіанту НСТ-тесту виявилися вищими, ніж при БА, що, можливо, свідчить про виснаження киснезалежного метаболізму еозинофільних гранулоцитів при БА. Про це також свідчила наявність не-

Таблиця 1

Вміст субпопуляцій Т-лімфоцитів у периферичній крові обстежених дітей

Клінічні групи		К-сть дітей	Т-лімфоцити (абс.вміст)	Т-хелпери, %	Т-супресори, %	Хелпери / супресори
I	Тяжка БА	47	$1,03 \pm 0,14$	$21,6 \pm 5,20$	$17,4 \pm 3,54$	$2,0 \pm 0,27$
II	Середньо-тяжка БА	50	$0,9 \pm 0,12$	$18,3 \pm 4,64$	$16,3 \pm 4,73$	$1,6 \pm 0,15$
III	Легка БА	29	$0,7 \pm 0,16$	$16,7 \pm 4,82$	$18,1 \pm 3,58$	$1,0 \pm 0,15$
IV	Група порівняння СВД	34	$0,7 \pm 0,13$	$20,1 \pm 1,40$	$16,3 \pm 0,80$	$0,9 \pm 0,23$
p, НР – немає різниці			IV:I <0,05	IV:III <0,05	НР	IV:II <0,05

Таблиця 2

Показники киснезалежної мікробіцидності еозинофілів крові

Клінічні Групи	К-сть дітей	НСТ-тест				Індекс стимуляції еозинофілів	
		Спонтанний		Стимульований			
		% формазан-позитивних клітин	ЦХК, у.о.	% формазан-позитивних клітин	ЦХК, у.о.		
I	Тяжка БА	47	$19,9 \pm 5,80$	$0,21 \pm 0,05$	$19,6 \pm 5,90$	$0,21 \pm 0,07$	1,04
II	Середньо-тяжка БА	50	$18,9 \pm 5,86$	$0,24 \pm 0,04$	$20,0 \pm 6,91$	$0,24 \pm 0,05$	0,96
III	Легка БА	29	$14,1 \pm 4,68$	$0,16 \pm 0,05$	$18,2 \pm 5,82$	$0,2 \pm 0,05$	0,8
IV	СВД	34	$24,4 \pm 5,70$	$0,28 \pm 0,06$	$26,3 \pm 3,04$	$0,3 \pm 0,04$	0,92
p, НР – немає різниці			IV:III <0,05	НР	НР	p < 0,05	

гативного резерву НСТ-тесту еозинофілів крові у школярів, які страждали на тяжкий перебіг БА.

Відмічено низку вірогідних кореляційних зв'язків оксиду азоту в конденсаті з киснезалежною мікробіцидністю еозинофілів крові за даними НСТ-тесту: за тяжкої БА – зворотній зі стимульованим його варіантом – $r=-0,37$ ($p=0,03$) та за середньо-тяжкої БА – прямиий зі спонтанним варіантом НСТ-тесту $r=0,33$ ($p=0,04$). Спостерігалася вірогідна кореляція вмісту оксиду азоту в конденсаті з індексом стимуляції еозинофілів крові при НСТ-тесті $r=0,8$ ($p=0,002$).

Таким чином, можна припустити, що здатність еозинофілів до респіраторного вибуху асоціює з кращим контролем над запальним процесом бронхолегеневої системи, але за тяжкого перебігу астми відбувається виснаження механізмів киснезалежної мікробіцидності еозинофілів та накопичення метаболітів оксиду азоту у видихуваному повітрі.

Оскільки за даними літератури поряд із еозинофільним (атопічним) типом бронхіальної астми, зустрічається і неозинофільний (нейтрофіл-опосередкований) варіант перебігу цього захворювання, нами проаналізовано показники киснезалежного метаболізму нейтрофілів периферичної крові в обстежених дітей (табл. 3).

Одержані дані свідчили про активацію киснезалежного метаболізму нейтрофільних гранулоцитів крові у дітей, що страждають на тяжку персистувальну астму з тенденцією до зростання в міру потяжчання перебігу хвороби. Такі напружені процеси в нейтрофілах, з одного боку, дозволяли припустити причинно-значущу роль інфекційних агентів у розвитку нападів БА, особливо за тяжкого перситування, а з іншого – асоціювали зі зростанням синтезу метаболітів оксиду азоту. Так, відмічений вірогідний кореляційний зв'язок підвищеного вмісту оксиду азоту в конденсаті видихуваного повітря зі спонтанним варіантом НСТ-тесту нейтрофілів за легкої персистувальної

БА $r=0,64$ ($p=0,014$), що, можливо, пояснюється стимулювальним ефектом нейтрофілів на синтез оксиду азоту при загостренні БА.

Одержані результати обстеження хворих клінічних груп порівняння дали підстави припустити, що вивчені параклінічні показники частково відображають участь імунологічних механізмів у патології дихальних шляхів, а також їх взаємозв'язок із утворенням метаболітів оксиду азоту. Водночас, виявлені вірогідні кореляційні зв'язки між показниками киснезалежної мікробіцидності нейтрофільних та еозинофільних лейкоцитів крові та вмістом оксиду азоту в конденсаті видихуваного повітря у хворих під час госпіталізації не виключає їх спільної участі у формуванні хронічного запалення в дихальних шляхах та перситуванні БА.

Висновки

1. У школярів, які страждають на бронхіальну астму, спостерігається підвищення вмісту метаболітів оксиду азоту в конденсаті видихуваного повітря, що свідчить про наявність запального процесу в дихальних шляхах та підтверджується зростанням вмісту у периферичній крові лімфоцитів, а також вірогідними кореляційними зв'язками між цими маркерами запалення.

2. Перебудова імунної відповіді при бронхіальній астмі полягає у підвищенні вмісту Т-хелперів в міру зростання тяжкості перебігу хвороби, а також у переважанні Т-супресорів за легкого її перситування.

3. В міру зростання тяжкості бронхіальної астми підвищується напруженість киснезалежного метаболізму гранулоцитів крові та накопичуються продукти оксиду азоту в конденсаті видихуваного повітря, що підтверджує роль інфекційних агентів у загостренні астми і наявність нейтрофіл-опосередкованого варіанту запалення, а за тяжкої форми патології призводить до виснаження резерву киснезалежної мікробіцидності еозинофілів периферичної крові.

Таблиця 3

Показники киснезалежної мікробіцидності нейтрофілів крові

Клінічні групи	К-сть дітей	НСТ-тест				Індекс стимуляції нейтрофілів
		спонтанний		Стимульований		
		% формазан-позитивних клітин	ЦХК, у.о.	% формазан-позитивних клітин	ЦХК, у.о.	
I Тяжка БА	47	36,4±6,82	0,58±0,10	46,2±6,56	0,6±0,12	0,81
II Середньо-тяжка БА	50	34,5±5,23	0,42±0,12	46,9±8,90	0,6±0,16	0,7
III Легка БА	29	25,0±9,35	0,31±0,07	44,1±7,05	0,5±0,13	0,6
IV СВД	34	24,3±8,06	0,28±0,06	40,5±9,70	0,5±0,12	0,6
р. НР – немає різниці		IV:II<0,05	IV:I<0,05	НР	НР	

Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження передбачають розширення комплексу досліджуваних показників у конденсаті видихуваного повітря для оптимізації діагностики ступеня тяжкості БА у дітей шкільного віку та формування адресних лікувально-профілактичних заходів.

Література. 1. Кузьменко Л.Г. Клинико-иммунологические особенности у детей с бронхиальной астмой / Л.Г. Кузьменко, О.В. Алексеева, Л.Т.М. Хьюнг [и др.] // Рос. педиатр. ж. – 2002. – №6. – С. 48-50. 2. Лукьянов С.В. Клеточная реакция при бронхиальной астме и других бронхообструктивных заболеваниях у детей / С.В. Лукьянов, Е.В. Серeda, А.С. Духанин // Рос. педиатр. ж. – 2002. – №6. – С. 45-48. 3. Anees W. Occupational asthma due to low molecular weight agents: eosinophilic and non-eosinophilic variants / W. Anees, V. Huggins, I.D. Pavord [et al.] // BMJ. Thorax. – 2002. – Vol.57. – P.231-236. 4. Brown V. T cell cytokine profiles in childhood asthma. / V. Brown, T.J. Warke, M.D. Shields [et al.] // BMJ. Thorax. – 2003. – Vol.58. – P.311-316. 5. Kharitonov S.A. Exhaled markers of inflammatory lung diseases / S.A. Kharitonov // Swiss Med. Wkly. – 2004. – Vol. 134. – P.154-158. 6. Horváth I. Barnes Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions / I. Horváth, J. Hunt, P.J. // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 26. – P.523-548. 7. Ricciardolo F.L.M. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system / F.L.M. Ricciardolo, P.J. Sterk, B. Gaston // Physiol. Rev. – 2004. – Vol. 84. – P.731-765. 8. Robinson D.S. Regulation: the art of control? Regulatory T cells and asthma and allergy / D.S. Robinson // BMJ. Thorax. – 2004. – Vol.59. – P.640-643.

СОДЕРЖАНИЕ АЗОТА В КОНДЕНСАТЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ В РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У УЧЕНИКОВ

Л.О. Безруков, О.К. Колоскова, Т.М. Воротиак

Резюме. Оценены иммунологические показатели периферической крови и содержание оксида азота в конденсате выдыхательного воздуха в 127 детей школьного возраста, больных на бронхиальную астму разной степени тяжести. Отмечены также корреляционные связи некоторых показателей в обострении бронхиальной астмы и вегетативной дисфункции, что, возможно, свидетельствует об их взаимосвязях в рецидивировании хронических заболеваний.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, иммунологические показатели, оксид азота.

CONTENTS OF THE NITROGEN OXIDE IN CONDENSATE AND IMMUNOLOGY INDICES IN BLOOD AT DIFFERENT DEGREE OF SEVERITY BRONCHIAL ASTHMA IN SCHOOLCHILDREN

L.O. Bezrucov, O.K. Koloskova, T.M. Vorotniak

Abstract. Immunologic indices of peripheral blood and nitrogen oxide content in expired air condensate in 127 school-age children with bronchial asthma of different degree of severity have been evaluated. It has been noted the availability of correlative bonds of some indices in exacerbation of bronchial asthma and vegetative dysfunction that probably testify to their interdependence in recurrence of chronic diseases.

Key words: children, bronchial asthma, immunologic induces, nitric oxide.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

*Clin. and experim. pathol. – 2008. – Vol.7, №3. – P. 11-14.
Надійшло до редакції 19.07.2008*

Рецензент – проф. Т.В. Сорокман