



УДК 616.248-053.5-07

ГАРАС М.Н.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

## ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ СПІРОГРАФІЧНИХ ТА ІМУНОЛОГІЧНИХ МЕТОДІВ ОБСТЕЖЕННЯ У ВИЯВЛЕННІ ТЯЖКОЇ ПЕРСИСТУЮЧОЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ШКОЛЯРІВ

**Резюме.** На підставі вивчення діагностичної цінності імунологічних тестів показана недоцільність їх самостійного використання для виявлення тяжкого перебігу бронхіальної астми порівняно із середньотяжким варіантом на відміну від показників гіперсприйнятливості бронхів, які в цьому випадку мають достатню діагностичну цінність.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, діти, імунологічні та спірографічні показники.

### Вступ

Лікувальна тактика при бронхіальній астмі (БА), згідно з вітчизняними протоколами та міжнародними стандартами, визначається тяжкістю захворювання [1, 2]. З огляду на те що імунна система виконує інтегральну функцію в організмі, а її дисбаланс супроводжує характерні особливості БА — запалення дихальних шляхів, гіперсприйнятливості бронхів та атопію [3, 4] — доцільним є визначення основних показників діяльності імунітету та функції зовнішнього дихання, що може бути свідченням тяжкості персистування патології. Оскільки терапія тяжкого перебігу захворювання призводить до значного медикаментозного навантаження на дитячий організм, що пов'язано з можливістю реалізації побічних ефектів, актуальним є питання об'єктивного підтвердження тяжкості патології з використанням спірографічних та імунологічних показників. Використання з цією метою імунологічних тестів, що відображають патогенетичні особливості алергійної реактивності організму, та порівняння їх значимості зі спірографічними методиками видається перспективним.

**Мета** дослідження — підвищити ефективність верифікації тяжкого персистування бронхіальної астми в дітей шкільного віку на підставі результатів спірографічного та імунологічного обстеження.

### Матеріал і методи

На базі пульмонологічного відділення обласної дитячої клінічної лікарні м. Чернівці обстежено 18 дітей шкільного віку з верифікованим діагнозом тяжкої персистуючої бронхіальної астми (I клінічна група) та 26 школярів із середньотяжким варіантом захворювання (II клінічна група). Тяжкість патології визначали за чинними регламентованими критеріями згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я та Міжнародного консенсусу з лікування та профілактики

астми (GINA) [1, 2]. За основними клінічними характеристиками групи суттєво не відрізнялися. Так, у I клінічній групі хлопчиків було 88,9 %, а в групі порівняння — 86,9 % ( $p > 0,05$ ). Середній вік дітей I групи становив  $11,0 \pm 0,5$  року, а хворих на середньотяжку персистуючу БА —  $12,8 \pm 0,6$  року ( $p > 0,05$ ). Тривалість захворювання в групах порівняння також суттєво не відрізнялася. Так, у I групі вона становила в середньому  $7,7 \pm 0,7$  року, у II —  $6,9 \pm 0,7$  року ( $p > 0,05$ ). Обстеження включало в себе визначення в периферичній крові рівня Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій (Т-хелперів, Т-супресорів) із використанням моноклональних антитіл та тесту чутливості до теофіліну за S. Limatibul [4]. У сироватці крові визначався рівень загальних імуноглобулінів (Ig) класів А, М, Е за G. Mancini et al. [6]. Оцінку вмісту в крові інтерлейкіну-4 (ІЛ-4) та загального ІgЕ проводили методом імуноферментного аналізу. Усім дітям у позаприступному періоді проведено визначення гіперсприйнятливості бронхів за інгаляційною пробою з гістаміном (PC<sub>20</sub>H) із подальшим обчисленням провокуючої дози [7, 8], дозозалежної відповіді (ДЗВ) [9, 10], дозозалежної кривої (ДЗК) [9]. Отримані результати аналізувалися за принципами біостатистики та клінічної епідеміології. Діагностичну цінність тестів визначали за їх чутливістю, специфічністю, передбачуваною цінністю позитивного (ПЦПР) та негативного (ПЦНР) результатів. Ризик оцінювали за відношенням шансів із дослідженням 95% довірчого інтервалу (95% ДІ), а також за величиною відносного ризику.

Дослідження проведене з урахуванням основних положень біоетики.

### Результати та їх обговорення

У клітинній імунній відповіді центральне місце займають субпопуляції лімфоцитів [11]. У дітей із тяжкою формою БА абсолютна кількість Т-лімфоцитів становила  $1,0 \pm$

$\pm 0,1$  Г/л, відносна —  $38,7 \pm 11,8$  %, у пацієнтів із середньотяжким перебігом захворювання зазначені показники дорівнювали  $0,70 \pm 0,08$  Г/л ( $p < 0,05$ ) та  $34,1 \pm 9,7$  % ( $p > 0,05$ ) відповідно. Показник відносного вмісту лімфоцитів більше 35 % асоціюється з відносним ризиком тяжкого персистуючого перебігу  $1,3$  (95% ДІ  $0,78-2,36$ ) при відношенні шансів  $1,7$  (95% ДІ  $0,49-5,82$ ). Середній вміст лімфоцитів, функція яких асоціювала з хелперною, у школярів І клінічної групи —  $22,9 \pm 10,2$  %, Т-супресорів —  $16,0 \pm 8,9$  %, в осіб ІІ групи кількість Т-хелперів становила  $22,9 \pm 8,6$  % ( $p > 0,05$ ), лімфоцитів із супресорною активністю —  $15,0 \pm 7,3$  % ( $p > 0,05$ ). Показники вмісту Т-хелперів більше 15 % вказували на відносний ризик тяжкої БА, що становив  $1,3$  (95% ДІ  $0,71-2,39$ ) при відношенні шансів  $1,5$  (95% ДІ  $0,46-5,38$ ). Водночас рівень лімфоцитів із супресорною функцією менше 20 % свідчив про відносний ризик тяжкого варіанту патології, що дорівнював  $1,9$  (95% ДІ  $1,12-3,41$ ), при відношенні шансів  $3,0$  (95% ДІ  $0,8-10,6$ ). Асоціація тяжкого перебігу бронхіальної астми зі зростанням абсолютного та відносного числа Т-лімфоцитів порівняно з середньотяжким перебігом супроводжується тенденцією до зниження відносного вмісту Т-лімфоцитів, функція яких асоціюється з супресорною.

У дітей, які страждають від хронічних захворювань респіраторного тракту, часто спостерігаються порушення функції гуморальної ланки імунітету, про стан якої свідчить концентрація імуноглобулінів основних класів [11]. Зокрема, концентрація IgA в обстежених з тяжким персистуючим перебігом БА була  $1,2 \pm 0,1$  г/л, у пацієнтів із середньотяжким варіантом патології —  $1,6 \pm 0,1$  г/л ( $p < 0,05$ ) на відміну від показників концентрації IgM, за якими вірогідної різниці не виявлено (у дітей І групи —  $1,4 \pm 0,1$  г/л, у школярів ІІ групи —  $1,4 \pm 0,08$  г/л,  $p > 0,05$ ). Концентрація IgA менше 1,4 г/л асоціювалася з відносним ризиком тяжкого перебігу захворювання  $2,9$  (95% ДІ  $0,7-10,9$ ) при відношенні шансів  $1,7$  (95% ДІ  $0,87-3,52$ ). Отримані дані дають підстави вважати, що виявлена дисімуноглобулінемія свідчить про реалізацію гострого запального процесу в дихальних шляхах, маркером якого можна вважати IgM, та зниження захисних здатностей IgA за рахунок його дефіциту чи підвищеного споживання щодо респіраторного тракту.

У досліджуваному віковому відрізку найчастіше відзначається атопічна форма бронхіальної астми, що проявляється підвищеним рівнем IgE внаслідок спадкової схильності [12]. Оскільки інтерлейкін-4 стимулює продукцію IgE, вважають, що цей тип цитокіну відіграє одну з провідних ролей в алергічній формі бронхіальної астми. Концентрація IgE в дітей, хворих на тяжку БА, становить  $641,2 \pm 188,8$  МО/л, у пацієнтів із середньотяжким варіантом захворювання —  $627,4 \pm 134,7$  МО/л ( $p > 0,05$ ), середній вміст IL-4 в І групі дорівнював  $21,9 \pm 7,2$  пкг/мл, у ІІ клінічній групі —  $20,1 \pm 6,2$  пкг/мл ( $p > 0,05$ ). Рівень імуноглобуліну Е в сироватці крові нижче популяційної норми (120 МО/л) відзначено в 16,7 % обстежених з астмою середньої тяжкості та в 12,5 % пацієнтів із тяжким перебігом захворювання. Поряд із вищезазначеними змінами концентрації IgE та загальною тенденцією до збільшення концентрації IL-4 зі зростанням тяжкості процесу перевищення вікової популяційної норми спостерігається

лише в 16,7 % дітей із середньотяжким перебігом хвороби та в 25,0 % пацієнтів із тяжкою астмою. Це дає підстави припустити, що синтез IgE багато в чому контролюється різними механізмами, які відрізняються від IL-4. Концентрація IgE, що перевищувала 600 МО/л, свідчила про відносний ризик тяжкого персистуючого перебігу бронхіальної астми  $1,1$  (95% ДІ  $0,44-2,72$ ) при відношенні шансів  $1,2$  (95% ДІ  $0,61-9,37$ ), водночас концентрація IL-4 понад 13 пкг/мл асоціювалася з відносним ризиком зазначеного варіанту тяжкості  $1,8$  (95% ДІ  $0,61-9,37$ ) при відношенні шансів  $2,9$  (95% ДІ  $0,44-19,2$ ).

Оцінка ступеня гіперсприйнятливості проводилася за допомогою фармакологічного спірографічного тесту з гістаміном (PC<sub>20</sub>H). Отримані дані дають підстави вважати, що в дітей із тяжким перебігом БА спостерігається вираженіша гіперсприйнятливості дихальних шляхів до гістаміну. Так, показник PC<sub>20</sub>H у дітей І групи становив  $0,45 \pm 0,15$ , у пацієнтів ІІ групи —  $1,1 \pm 0,3$  ( $p > 0,05$ ). Підтвердженням тяжкого перебігу захворювання даний тест був при розподільній точці менше 0,06 мг/мл із відносним ризиком  $2,2$  (95% ДІ  $1,1-12,6$ ) при відношенні шансів  $3,5$  (95% ДІ  $1,01-5,5$ ). Показники порушення функції дихальних шляхів, визначені як дозозалежна відповідь (у дітей із тяжкою БА —  $8,7 \pm 0,9$  ум.од., у пацієнтів із середньотяжким варіантом патології —  $6,6 \pm 0,4$  ум.од.) та подані у вигляді дозозалежних кривих (в І групі —  $14,6 \pm 4,4$  ум.од., у ІІ групі —  $4,9 \pm 0,4$  ум.од.), свідчать про наявність статистично значущих відмінностей між групами хворих ( $p < 0,05$ ). Для виявлення тяжкої бронхіальної астми порівняно із середньотяжким варіантом як скринінговий спірографічний показник найбільш інформативним є характер ДЗК при розподільній точці понад 3 ум.од. Так, за наявності тяжкої персистуючої бронхіальної астми негативний результат тесту зустрічається у 23 % випадків, а за наявності такого тесту тяжка персистуюча астма зустрічається у 77 % хворих. Водночас значення ДЗК при зазначеній дискримінантній точці асоціювалося з тяжким варіантом БА (відносний ризик  $1,9$  (95% ДІ  $0,6-5,5$ ); при відношенні шансів  $2,4$  (95% ДІ  $0,7-9,6$ )). Недоліком даного тесту можна вважати низьку специфічність (табл. 1), тобто псевдопозитивні результати в кожного другого хворого. На нашу думку, цього недоліку можна уникнути, якщо використовувати поряд із цим тестом визначення ДЗВ (із дискримінантною точкою понад 10 ум.од.), що характеризується високою специфічністю і вказує на наявність тяжкого персистуючого перебігу бронхіальної астми при позитивному тесті у 85 % випадків (відносний ризик  $1,9$  (95% ДІ  $1,0-3,6$ ), відношення шансів  $3,5$  (95% ДІ  $1,0-14,1$ )).

У табл. 1 наведені показники діагностичної цінності вказаних імунологічних параметрів та спірографічних тестів.

Дослідження діагностичної цінності імунологічних показників виявили, що використання зазначених тестів повсякчас супроводжується наявністю псевдопозитивних (від 36 до 50 % випадків) та псевдонегативних (від 29 до 50 % випадків) результатів. Показники прогностичної цінності як позитивного, так і негативного результатів не є достатніми для верифікації. Водночас показники, що характеризують змінену реактивність бронхів при наведених розподільних точках, мають високу чутливість та ПЦПР

Таблиця 1. Діагностична цінність (%) імунологічних та спірографічних показників у виявленні тяжкого персистуючого перебігу БА порівняно із середньотяжким варіантом

Показники	Діагностична цінність, %			
	Чутливість	Специфічність	ПЦПР	ПЦНР
PC <sub>20</sub> H < 0,6 мг/мл	78	50	52	77
ДЗВ > 10 ум.од.	39	92	78	69
ДЗК > 3 ум.од.	92	42	44	92
T-лімфоцити > 35 %	61	52	48	65
T-хелпери > 15 %	55	56	47	63
T-супресори < 20 %	67	60	54	71
IgA < 1,4 г/л	61	65	61	65
IgM < 1,3 г/л	71	50	54	77
IgE > 600 МО/л	50	53	40	63
ІЛ-4 > 13 пкг/мл	62	64	55	70

(ДЗК) та достатню специфічність (ДЗВ). Не відзначено також вірогідних кореляційних зв'язків між досліджуванними показниками, що свідчить про їх гетерогенність.

## Висновок

Отже, одержані дані дають підстави вважати, що жоден вищенаведений імунологічний тест не може бути самостійно використаний для вірогідного підтвердження тяжкої персистуючої бронхіальної астми порівняно із середньотяжким варіантом патології на відміну від провокаційних спірографічних проб, комбінація яких між собою має достатню діагностичну цінність.

**Перспективи подальших досліджень.** Оскільки вищенаведені імунологічні тести через недостатні діагностичні можливості доцільно використовувати лише в комплексі, перспективно для об'єктивного підтвердження перебігу БА застосувати показники, що характеризують власне патогенетичні особливості захворювання — гіперсприйнятливості дихальних шляхів та їх запалення, з визначенням їх діагностичної цінності.

## Список літератури

1. Наказ Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження Протоколів діагностики та лікування алергологічних хвороб у дітей» № 767 (чинний від 2005.12.27). — Чернівці: Обласний осередок Асоціації педіатрів України, 2007. — С. 323-342.

2. Рекомендации Глобальной инициативы по борьбе с бронхиальной

ной астмой. Пересмотр 2006 г. // Клінічна імунологія, алергологія, інсектологія. — 2007. — № 5. — С. 20-32.

3. Taylor D.R., Bateman E.D., Boulet L-P. A new perspective on concepts of asthma severity and control // Eur. Respir. J. — 2008. — Vol. 32. — P. 545-554.

4. Безруков Л.О., Колоскова О.К. Хронічне запалення дихальних шляхів та атопія — характерні особливості бронхіальної астми в дітей // Здоров'я ребенка. — 2008. — № 1(10). — С. 125-127.

5. Limatibul S., Shore A., Dosch H. Theophylline modulation of E-rosette formation: an indicator of T-cell maturation // Clin. Exp. Immunol. — 1978. — Vol. 33, № 3. — P. 503-513.

6. Mancini G., Garbonaro A., Heremius G. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion // Immunochemistry. — 1965. — Vol. 2. — P. 239-254.

7. Стандартизация легочных функциональных тестов. Доклад рабочей группы «Стандартизация тестов исследования легочной функции». Официальный отчет Европейского респираторного общества // Пульмонология. Приложение. — 1993. — 96 с.

8. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing 1999 // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2000. — Vol. 161. — P. 09-329.

9. O'Connor G., Sparrow D., Segal M. Analysis of dose-response curves to methacholine. An approach suitable for population studies // Am. Rev. Respir. Dis. — 1987. — Vol. 136. — P. 1412-1417.

10. Peat J.K., Salome C.U., Berry G. Relation of dose-response slope to respiratory symptoms in a population of Australian schoolchildren // Am. Rev. Respir. Dis. — 1991. — Vol. 144. — P. 663-667.

11. Литвицкий П.Ф. Система иммунобиологического надзора и иммунопатологические синдромы // Педиатрическая фармакология. — 2007. — Т. 4, № 2. — С. 62-70.

12. Гаймоленко И.Н. Бронхиальная астма у детей. — Чита, 2002. — 91 с.

Отримано 27.08.09 □

Гарас Н.Н.

Буковинский государственный медицинский университет,  
г. Черновцы

### ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ СПИРОГРАФИЧЕСКИХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПРИ ВЫЯВЛЕНИИ ТЯЖЕЛОЙ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ШКОЛЬНИКОВ

**Резюме.** На основании изучения диагностической ценности иммунологических тестов показана нецелесообразность их самостоятельного использования для выявления тяжелого течения бронхиальной астмы в сравнении со среднетяжелым вариантом в отличие от показателей гипервосприимчивости бронхов, которые в этом случае имеют достаточную диагностическую ценность.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, иммунологические и спирографические показатели.

Garas M.N.

Bukovina State Medical University, Chernivtsi  
Ukraine

### DIAGNOSTIC VALUE OF SPIROGRAPHIC AND IMMUNOLOGICAL EXAMINATION FOR DETECTION OF SEVERE PERSISTENT BRONCHIAL ASTHMA IN SCHOOLCHILDREN

**Summary.** Investigation of diagnostic value of immunological tests demonstrated the inexpediency of their self-application for detection of severe bronchial asthma in comparison with moderate variant unlike the indices of bronchial hyperresponsiveness that, in that case were characterized by significant diagnostic value.

**Key words:** bronchial asthma, children, immunological and spirometric tests.