



УДК 616.248-053.2-08

МАРУСИК У.І.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

## ПОКАЗНИКИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ТА ГІПЕРСПРИЙНЯТЛИВОСТІ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У ШКОЛЯРІВ, ХВОРИХ НА ТЯЖКУ БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

**Резюме.** Обстежено 60 школярів із середньотяжким та 30 дітей із тяжким перебігом бронхіальної астми. У пацієнтів із тяжким перебігом бронхіальної астми виявлено активацію показників імунної відповіді та підвищення реактивності дихальних шляхів. Визначено ризик і діагностичну цінність окремих імунологічних і спірографічних показників для верифікації тяжкої бронхіальної астми. У школярів, які хворіють на тяжку бронхіальну астму, щодо пацієнтів із середньотяжким перебігом визначався вищий ризик виявлення більш вираженої гіперчутливості бронхів, при цьому співвідношення шансів становило 4,5 (95% ДІ 0,8–25,9).

**Ключові слова:** бронхіальна астма, діти, імунологія, спірографія.

### Вступ

Для отримання позитивного ефекту від лікування бронхіальної астми в дітей необхідно визначити ступінь тяжкості захворювання [1], оскільки саме тяжкість перебігу хвороби зумовлює обсяг необхідної контролюючої терапії [2]. Недостатнє лікування призводить до погіршення стану пацієнта [3]; навпаки, надмірно агресивна терапія, зокрема, глюкокортикостероїдами, зумовлює розвиток ряду небажаних та небезпечних ускладнень [4]. Досить часто верифікація тяжкого перебігу хвороби, особливо в період ремісії, викликає певні труднощі в лікаря. З огляду на запальну концепцію патогенезу бронхіальної астми в дітей визначення показників імунологічної системи та гіперсприйнятливості дихальних шляхів, що опосередковано відображають вираженість хронічного запального процесу бронхів [5, 6], видається актуальним та перспективним у вирішенні даної проблеми. Незважаючи на довготривале дослідження бронхіальної астми в дітей, наразі питання визначення тяжкості даного захворювання, згідно з даними літератури, залишається відкритим та неоднозначним.

### Мета

Оцінити показники імунної системи та гіперсприйнятливості дихальних шляхів у дітей шкільного віку для верифікації тяжкого перебігу бронхіальної астми та покращення результатів лікування.

### Методи та матеріали

У пульмонологічному відділенні Обласної дитячої клінічної лікарні № 1 м. Чернівців у період ремісії комплексно обстежено 90 дітей шкільного віку, хворих на БА. За перебігом захворювання хворих розпо-

діляли на дві клінічні групи. До першої (I) клінічної групи ввійшли 30 пацієнтів, у яких реєструвалась тяжка бронхіальна астма. Другу (II) клінічну групу сформували 60 школярів, у яких визначалась БА середньої тяжкості. За основними клінічними ознаками групи порівняння були порівнянними.

Так, до I клінічної групи увійшли 17 хлопчиків (56,6 %) та 13 дівчаток (43,6 %); середній вік хворих склав  $11,90 \pm 0,09$  року. Другу групу порівняння сформували 42 (70,0 %,  $P > 0,05$ ) хлопці та 18 (30,0 %) дівчат ( $P > 0,05$ ), а середній вік пацієнтів становив  $11,90 \pm 0,06$  року ( $P > 0,05$ ). У сільській місцевості проживали 16 дітей (53,3  $\pm$  9,1 %) I групи й 26 хворих (43,3  $\pm$  6,3 %,  $P > 0,05$ ) II групи.

Усім дітям проводилось імунологічне дослідження крові II–III рівнів. Визначали фагоцитарну активність (ФА), фагоцитарне число (ФЧ) нейтрофілів крові; оцінювали киснезалежний метаболізм еозинофільних і нейтрофільних гранулоцитів крові за показниками спонтанного та стимульованого НСТ-тесту, вираженими у вигляді відносного вмісту цих формазанпозитивних клітин. Визначали гіперсприйнятливості дихальних шляхів за допомогою портативного каліброваного спірографа MicroLab фірми Micro Medical. Гіперчутливість бронхів оцінювали за даними тесту з використанням провокуючої дози гістаміну, що призводить до зниження форсованого об'єму видиху за першу секунду (ФОВ1) на 20 % (PC20H), та кумулятивної дози (PD20H) із застосуванням серійних розведень гістаміну [6]. Гіперреактивність дихальних шляхів аналізували за допомогою дозозалежної кривої (ДЗК), що відображає кут нахилу зниження показника ФОВ1 у відповідь на дію ін-

галаційного подразника [7, 8]. Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали за допомогою методів варіаційної статистики, використовуючи статистичну програму StatSoft Statistica v5.0, та з позиції клінічної епідеміології з визначенням чутливості та специфічності тестів і співвідношення шансів (СШ) із зазначенням 95% довірчого інтервалу (95% ДІ).

### Результати дослідження і їх обговорення

Порівняльний аналіз показників клітинного імунітету в дітей із середньотяжким та тяжким перебігом БА показав, що відносний вміст Т-лімфоцитів крові та їх субпопуляцій, функція яких асоціює з хелперами та супресорами, у них суттєво не відрізнявся. Так, у пацієнтів I клінічної групи в імунограмі крові відносна кількість Т-лімфоцитів становила  $35,6 \pm 1,9\%$ , при відносному вмісті Т-хелперів  $16,0 \pm 1,1\%$  та цитотоксичних супресорів  $19,3 \pm 1,7\%$ . У хворих із бронхіальною астмою середньої тяжкості ці показники становили відповідно  $36,3 \pm 1,4\%$ ;  $20,4 \pm 0,9\%$  ( $P > 0,05$ );  $15,6 \pm 1,1\%$  ( $P < 0,05$ ). У пацієнтів першої клінічної групи реєструвалось вірогідне зниження регуляторного індексу (PI), зумовлене зменшенням частки Т-хелперів та зростанням вмісту супресорів. Так, PI у школярів із тяжким перебігом БА становив  $1,17 \pm 0,21$  ум.од., а в дітей другої клінічної групи —  $1,96 \pm 0,29$  ум.од. ( $P < 0,05$ ). Незважаючи на відсутність вірогідних відмінностей у показниках відносного вмісту Т-хелперів у крові дітей із різним ступенем тяжкості БА, частота реєстрації даного показника менше ніж  $12,0\%$  у I групі складала  $36,6 \pm 8,7\%$  випадків та лише  $8,3 \pm 3,5\%$  — у II клінічній групі ( $P < 0,05$ ). Відзначено також вірогідно більшу частку школярів із рівнем цитотоксичних супресорів, що перевищував  $16,0\%$  у I групі —  $30,0 \pm 8,3\%$  порівняно з представниками групи контролю —  $56,6 \pm 6,3\%$  ( $P < 0,05$ ). Отримані результати збігалися з даними літератури [9] та вказували на те, що зниження Т-лімфоцитів крові зумовлене переважним накопиченням цих клітин у дихальних шляхах, що свідчило про реалізацію запального процесу в бронхах.

Нами виявлене підвищення фагоцитарної функції нейтрофілів у хворих із тяжким перебігом бронхіальної астми. Так, ФА нейтрофільних гранулоцитів крові у цих дітей становила  $81,1 \pm 2,1\%$ , ФЧ —  $10,8 \pm 0,9$  ум. д., а у школярів II клінічної групи —  $79,6 \pm 1,3\%$  ( $P > 0,05$ ) та  $8,4 \pm 0,5$  ум.од. ( $P < 0,05$ ) відповідно. Водночас показники ФА, що перевищували  $73,0\%$ , реєструвались у  $93,4 \pm 4,5\%$  представників I групи і тільки в  $71,7 \pm 5,8\%$  школярів II групи ( $P < 0,05$ ). У когорті дітей із тяжкою бронхіальною астмою визначалась більша частка хворих із підвищеним показником фагоцитарного числа (ФЧ  $> 9,0$  ум.од.). Так, у I групі даний показник спостерігався в  $70,0 \pm 8,3\%$  обстежених та лише в  $45,0 \pm 6,4\%$  осіб із бронхіальною астмою середньої тяжкості ( $P < 0,05$ ). На наш погляд, виявлені відмінності в показниках фагоцитарної функції нейтрофільних гранулоцитів крові свідчили про більш виражену реалізацію запаль-

ного процесу під час тяжкого перебігу захворювання [10, 11].

З огляду на активацію фагоцитарної функції нейтрофілів у хворих із тяжким перебігом бронхіальної астми можна припустити, що і гістохімічні показники киснезалежної мікробіцидності як нейтрофільних, так і еозинофільних гранулоцитів крові в пацієнтів обох клінічних груп відрізнятимуться, що дозволяє застосовувати цей параметр для встановлення ступеня тяжкості БА.

Так, у школярів із тяжкою формою захворювання виявлено тенденцію до зростання киснезалежної мікробіцидності нейтрофілів та еозинофілів крові за даними НСТ-тесту. Показники спонтанного та стимульованого НСТ-тесту нейтрофільних гранулоцитів крові у хворих із тяжким перебігом становили відповідно  $34,6 \pm 3,3\%$  та  $50,5 \pm 3,4\%$ , а в осіб групи порівняння —  $32,3 \pm 1,8\%$  і  $46,9 \pm 2,3\%$  відповідно ( $P > 0,05$ ). Водночас у дітей першої клінічної групи відзначався вищий індекс стимуляції та дихальний резерв цих клітин —  $1,8 \pm 0,2$  ум.од. та  $15,9 \pm 2,7$  ум.од. відповідно. В осіб другої групи ці показники становили відповідно  $1,6 \pm 0,1$  ум.од. та  $15,2 \pm 1,7$  ум.од. ( $P > 0,05$ ). Отже, виявлена тенденція до активації нейтрофільних гранулоцитів крові у представників I клінічної групи, імовірно, визначала розвиток тяжкої бронхіальної астми в обстежених хворих, що збігалося з даними літератури [12].

Щодо еозинофільних гранулоцитів крові, то за даними спонтанного та стимульованого варіантів НСТ-тесту також визначалась чітка тенденція до активації цих клітин у дітей I клінічної групи. Так, у даної когорти школярів частка фармазанпозитивних еозинофілів становила  $18,0 \pm 2,2\%$  і  $19,8 \pm 2,3\%$ , а у пацієнтів із БА середньої тяжкості —  $15,8 \pm 1,1\%$  та  $17,3 \pm 1,1\%$  ( $P > 0,05$ ). При цьому індекс стимуляції та дихальний резерв еозинофільних гранулоцитів крові становили відповідно  $1,2 \pm 0,1$  ум.од. та  $1,8 \pm 0,9$  ум.од. у пацієнтів із тяжкою БА та  $1,1 \pm 0,1$  ум.од. і  $1,5 \pm 0,5$  ум.од. ( $P > 0,05$ ) відповідно у групі порівняння.

Отримані дані дали підстави вважати, що хворим із тяжким перебігом бронхіальної астми притаманна більш виражена активація як нейтрофільних, так і еозинофільних гранулоцитів крові, що, імовірно, зумовлене хронічним запальним процесом у дихальних шляхах [10]. Це припущення підтверджується тим, що в першій клінічній групі відзначалась вірогідно більша частка дітей зі зниженням резерву еозинофільних лейкоцитів менше ніж  $12,0$  ум.од., що обчислювався як різниця показників стимульованого та спонтанного варіанту НСТ-тесту. Так, зазначені результати реєструвались в  $53,3 \pm 9,1\%$  дітей із тяжкою БА та у  $30,0 \pm 5,9\%$  представників другої клінічної групи ( $P < 0,05$ ). Зниження дихального резерву еозинофільних гранулоцитів крові, напевне, зумовлювалося виснаженням цих клітин, що беруть активну участь у реалізації запального процесу [10, 12]. Аналіз показників клініко-епідеміологічного ризику та співвідношення шансів верифікації тяжкої бронхіальної астми за наявності зазначених результатів імунологічного обстеження наведено в табл. 1.

**Таблиця 1. Клініко-епідеміологічний ризик верифікації тяжкої бронхіальної астми у дітей за умови отримання зазначених імунологічних показників**

Імунологічні показники	Показники ризику		
	Атрибутивний ризик	Відносний ризик (95% ДІ)	Співвідношення шансів (95% ДІ)
ФА нейтрофілів більше ніж 73,0 %	0,3	3,7 (3,1–4,5)	5,5 (1,2–25,8)
ФЧ нейтрофілів більше ніж 9,0 ум.од.	0,2	2,1 (1,4–2,9)	2,8 (1,1–7,2)
Показник НСТ-тесту нейтрофілів (стимульований) більше ніж 25,0 %	0,2	2,4 (2,1–2,7)	2,2 (0,8–5,9)
Показник НСТ-тесту еозинофілів (спонтанний) більше ніж 28,0 %	0,2	1,8 (0,7–4,2)	2,7 (0,9–8,1)
Дихальний резерв еозинофілів понад 0,8 ум.од.	0,1	2,1 (1,8–2,3)	2,6 (0,3–23,6)

**Таблиця 2. Діагностична цінність показників імунної системи у визначенні тяжкої бронхіальної астми**

Імунологічні показники	Діагностична цінність				
	ЧТ (%)	СП (%)	ППЦ (%)	НПЦ (%)	ВП (+)
ФА нейтрофілів більше ніж 73,0 %	93,3	28,3	39,4	89,4	1,3
ФЧ нейтрофілів більше ніж 9,0 ум.од.	70,0	55,0	43,7	78,5	1,4
Показник НСТ-тесту нейтрофілів (стимульований) більше ніж 25,0 %	96,6	10,0	34,9	85,7	1,07
Показник НСТ-тесту еозинофілів (спонтанний) більше ніж 28,0 %	30,3	86,6	52,9	71,2	2,7
Дихальний резерв еозинофілів більше ніж 0,8 ум.од.	96,6	8,3	34,5	83,3	1,05

**Таблиця 3. Клініко-епідеміологічний ризик верифікації тяжкої БА за умови отримання зазначених спірографічних показників**

Показники гіперсприйнятливості дихальних шляхів	Показники ризику		
	Атрибутивний ризик	Відносний ризик (95% ДІ)	Співвідношення шансів (95% ДІ)
PC20H менше ніж 1,2 мг/мл	0,2	1,9 (1,3–2,6)	2,5 (0,9–6,3)
PD20H менше ніж 0,01 мг	0,4	2,2 (0,4–11,1)	4,5 (0,8–25,9)
ДЗК більше ніж 2,8 ум.од.	0,2	1,8 (0,7–4,9)	2,7 (0,8–9,1)

Отже, тяжка бронхіальна астма у школярів супроводжувалась вищим ризиком реєстрації підвищеної фагоцитарної функції нейтрофілів, а також киснезалежної мікробіодності нейтрофільних та еозинофільних гранулоцитів крові. Незважаючи на підвищений ризик зазначених вище показників у дітей із тяжким перебігом бронхіальної астми, деякі з них мають високу чутливість, проте низьку специфічність, а інші — навпаки. У табл. 2 наведено діагностичну цінність окремих показників імунологічного обстеження в дітей, хворих на тяжку бронхіальну астму, порівняно з тими, у кого середньотяжкий перебіг захворювання.

Отже, беручи до уваги низьке відношення правдоподібності зазначених вище тестів, їх не можна самостійно використовувати для верифікації тяжкої бронхіальної астми. Оскільки в процесі аналізу імунологічного статусу дітей, хворих на бронхіальну астму, не виявлено чітких критеріїв тяжкості перебігу захворювання, для визначення активності запального процесу дихальних шляхів вважаємо за доцільне провести аналіз показників гіперсприйнятливості бронхів.

У пацієнтів із тяжким перебігом хвороби зареєстровано дещо нижчі значення PC20H та PD20H, що

вказувало на більш виражену гіперчутливість респіраторного тракту до інгаляцій гістаміну, а саме:  $1,19 \pm 0,32$  мг/мл та  $0,26 \pm 0,07$  мг відповідно. У школярів другої клінічної групи дані показники становили відповідно  $1,94 \pm 0,40$  мг/мл та  $0,42 \pm 0,08$  мг ( $P > 0,05$ ).

Водночас показники PC20H менше ніж 1,2 мг/мл реєструвалися в  $70,0 \pm 8,3$  % осіб із тяжкою БА та тільки у  $48,3 \pm 6,4$  % випадків у хворих із середньою тяжкістю захворювання ( $P < 0,05$ ). Результати PD20H, нижчі 0,01 мг, виявлялися в  $13,3 \pm 3,2$  % школярів I групи та в  $3,3 \pm 2,3$  % ( $P < 0,05$ ) обстежених групи порівняння.

Відзначено, що в дітей із тяжким перебігом захворювання спостерігалась більш виражена гіперреактивність дихальних шляхів за даними дозозалежної кривої. Виявлено, що в школярів I клінічної групи ДЗК відповідала  $1,57 \pm 0,2$  ум.од., а у представників другої —  $1,25 \pm 0,08$  ум.од. ( $P < 0,05$ ). Ризик виявлення більш вираженого запального процесу дихальних шляхів у дітей, хворих на тяжку бронхіальну астму, подано в табл. 3.

Отже, школярам із тяжкою формою хвороби при таманні більш виражена гіперсприйнятливості бронхів та вищий ризик наявності гіпервідповіді дихальних шляхів на неспецифічні подразники.

## Висновки

З огляду на низьке відношення в дітей правдоподібності показників імунної системи їх не можна самостійно використовувати для верифікації тяжкої бронхіальної астми, а доцільно застосовувати тільки в комплексній діагностиці даного захворювання.

У школярів, які хворіють на тяжку бронхіальну астму, реєструється нижчий рівень показників гіперчутливості та вищий рівень реактивності дихальних шляхів. Водночас наявність вираженої гіперчутливості бронхів (PD20H менше ніж 0,01 мг) вказувала на тяжку форму бронхіальної астми, при цьому СШ становило 4,5 (95% ДІ 0,8–25,9).

## Список літератури

1. Townshend J., Hails S., Mckean M. *Diagnosis of asthma in children* // *BMJ*. — 2007. — № 335. — P. 198-202.
2. Беш Л.В., Боднарчук В.О. *Можливості досягнення і утримання контролю бронхіальної астми у дітей* // *Запорожский медицинский журнал*. — 2007. — № 4(43). — С. 51-55.
3. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, 2004; 2006.
4. Russell G. *Very high dose inhaled corticosteroids: panacea or poison?* // *Archives of Disease in Childhood*. — 2006. — № 91 — P. 802-804.

Марусик У.И.

Буковинский государственный медицинский университет,  
г. Черновцы

### ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И ГИПЕРВОСПРИИМЧИВОСТЬ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ШКОЛЬНИКОВ, БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

**Резюме.** Обследовано 60 школьников со среднетяжелым и 30 детей с тяжелым течением бронхиальной астмы. У пациентов с тяжелым течением бронхиальной астмы выявлены активация показателей иммунного ответа и возрастание реактивности дыхательных путей. Определены риск и диагностическая ценность отдельных иммунологических и спирографических показателей для верификации тяжелой бронхиальной астмы. У школьников, болеющих тяжелой бронхиальной астмой, относительно пациентов со среднетяжелым течением определялся более высокий риск выраженной гиперчувствительности бронхов, при этом соотношение шансов составляло 4,5 (95% ДІ 0,8–25,9).

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, иммунология, спирография.

5. Балаболкин И.И., Смирнов И.Е., Булгакова В.А., Горюнов А.В., Ларькова И.А. *Современная концепция патогенеза бронхиальной астмы у детей* // *Иммунология, аллергология, инфектология*. — 2006. — № 1. — С. 26-35.

6. Turner S.W., Palmer L.J., Rye P.J. et al. *Determinants of airway responsiveness to histamine in children* // *Eur. Respir. J.* — 2005. — № 25 — P. 462-467.

7. Чергінець В.І. *Методичні аспекти досліджень неспецифічної чутливості бронхів та діагностика бронхіальної гіперчутливості у дітей* // *Медичні перспективи*. — 2003. — Т. VIII, № 3, ч. 1. — С. 4-8.

8. Carroll W.D., Lenney W., Proctor A. et al. *Regional variation of airway hyperresponsiveness in children with asthma* // *Respir. Med. J.* — 2005 Apr. — Vol. 99, № 4. — P. 403-407.

9. Jenkins H.A., Cool C., Szeftler S.J., Covar R. et al. *Histopathology of Severe Childhood Asthma* // *Chest*. — 2003. — № 124. — P. 32-41.

10. Walters E.H., Wood-Baker R., Reid D.E.C. et al. *Innate immune activation in neutrophilic asthma* // *Thorax*. — 2008. — № 63. — P. 88-89.

11. Мизерницький Ю.Л., Косенкова Т.В., Маринич В.В. и др. *Состояние Т- и В-клеточного звена иммунитета и системы фагоцитоза у детей, больных бронхиальной астмой, в зависимости от спектра сенсибилизации* // *Аллергология*. — 2005. — № 2. — С. 23-26.

12. Tillie-Leblond I., Gosset P., Tonnel A.-B. *Inflammatory events in severe acute asthma* // *Allergy*. — 2005 Jan. — Vol. 60, № 1. — P. 23-29.

Отримано 17.08.09 □

Marusik U.I.

Bukovina State Medical University, Chernivtsi,  
Ukraine

### PARAMETERS OF IMMUNE SYSTEM AND AIRWAY HYPERRESPONSIVENESS IN SCHOOLCHILDREN WITH SEVERE BRONCHIAL ASTHMA

**Summary.** 60 schoolchildren with moderate and 30 children with severe bronchial asthma were examined. The patients with severe bronchial asthma had activation of the immune answer parameters and increased airway responsiveness. It was determined the risk and diagnostic value of some immunological and spirometric parameters for specification of severe bronchial asthma. The schoolchildren with severe bronchial asthma in comparison with the patients with moderate pathology were likely to have higher risk of revealing the evident bronchial hypersensitivity, odds ratio was 4,5 (95% CI 0,8–25,9).

**Key words:** children, bronchial asthma, immunology, spirometry.