

УДК 616.248-053.2-085.234:612.017.1

С.І. Сажин

## ДИНАМІКА ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ СИРОВАТКИ КРОВІ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА АТОПІЧНУ ТА НЕАТОПІЧНУ БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ НА ТЛІ БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

**Резюме.** У роботі проаналізована динаміка активності киснезалежного метаболізму гранулоцитів крові на тлі базисного лікування в дітей шкільного віку, хворих на atopічну та неатопічну бронхіальну астму. Встановлено, що пацієнтам, хворим на неатопічну бронхіальну астму, притаманна краща чутливість до протиза-

пальної терапії, що полягало в позитивних змінах у показниках НСТ-тесту гранулоцитів периферичної крові.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, діти, лікування, гранулоцити крові.

**Вступ.** Бронхіальна астма (БА) залишається актуальною медико-соціальною проблемою. За критеріями поширеності, тяжкості перебігу, складності в діагностиці, терапії та реабілітації, БА посідає провідне місце серед «захворювань сторіччя» [8], а величезний економічний вплив на родину та суспільство спрямовує зусилля охорони здоров'я на покращання управління хворобою [9].

Незважаючи на те, що впродовж останніх років рівень госпіталізації та смертності від бронхіальної астми (БА) у світі вірогідно зменшився [5], частота неконтрольованої та частково контрольованої БА залишається на достатньо високому рівні [7]. Науковці наводять різноманітні причини цього явища – низька прихильність до лікування, недостатнє сприйняття пацієнтами свого стану, наявність резистентних до терапії фенотипів хвороби, генетичний поліморфізм, ремоделювання дихальних шляхів тощо.

Терапія бронхіальної астми, незалежно від фенотипу, складається зі стандартних двох складових: симптоматичне (полегшувальне) та базисне (профілактичне) лікування [8]. Серед симптоматичних засобів, які використовують під час загострення, виділяють наступні групи:  $\beta_2$ -агоністи швидкої дії, інгаляційні холінолітики, глюкокортикостероїди (системні, топічні).

Базисна терапія БА, згідно з міжнародними та вітчизняними регламентуючими документами [2, 3, 8], передбачає використання протизапальних препаратів для досягнення контролю над симптомами захворювання. Серед основних груп лікарських засобів для контролю над симптомами БА виділяють інгаляційні глюкокортикостероїди (ІГКС), антилейкотриєнові препарати, пролонговані теофіліни. Виходячи з наведеного, доцільним вважали визначити та проаналізувати в динаміці базисного лікування показники імунітету та спірометричні характеристики БА у дітей за різних фенотипів.

**Мета дослідження.** Обґрунтувати та оцінити ефективність профілактичної терапії у дітей, хворих на atopічну та неатопічну форми бронхіальної астми, за динамікою імунологічних показників крові.

**Матеріал і методи.** На базі пульмоалергологічного відділення обласної дитячої клінічної ліка-

рні (м. Чернівці) обстежено 64 дитини, хворих на бронхіальну астму. Критеріями входження в дослідження вважали: вік дитини від 6 до 17 років, діагностована персистувальна БА, тривалість хвороби не менше трьох місяців, наявність інформаційної згоди батьків та дітей. Критеріями невходження слугували: вік до 6 та старше 18 років; інтермітуюча БА, активне куріння більше десяти цигарок на день, використання препаратів, які могли б вплинути на результати досліджень, дітисироти, наявність уроджених вад розвитку бронхів та легень, а також інших захворювань, що супроводжуються синдромом бронхообструкції.

Групоформувальною ознакою вважали наявність / відсутність у дітей ознак atopії. Сформовано дві групи спостереження. До першої (I) групи увійшли 38 пацієнтів з обтяженим на алергічну патологію сімейним анамнезом та позитивними шкірними алерготестами з небактерійними алергенами, другу (II) клінічну групу сформували 26 школярів без ознак atopії.

Загальноклінічна характеристика пацієнтів клінічних груп наведена в таблиці 1.

Деяке переважання хлопчиків серед дітей із atopічним фенотипом БА на відміну від неатопічної астми підтверджують дані літератури про додатковий ризик наявності atopії в осіб чоловічої статі [10, 11]. Не спостерігали вірогідних відмінностей у структурі тяжкості захворювання. В обох групах спостереження переважали пацієнти із середньотяжкою ( $58,0 \pm 8,0$  % у I та  $42,3 \pm 9,7$  % у II клінічних групах відповідно,  $P_{\phi} > 0,05$ ) та тяжкою персистувальною БА ( $36,8 \pm 7,8$  % та  $46,1 \pm 9,8$  % у I та II клінічних групах відповідно,  $P_{\phi} > 0,05$ ).

Відсутність вірогідних відмінностей за статтю, віком, тривалістю захворювання, місцем проживання свідчила про коректно сформовані клінічні групи порівняння.

Імунологічне дослідження враховувало динамічну оцінку активності киснезалежного метаболізму еозинофільних та нейтрофільних гранулоцитів периферичної крові гістохімічним методом, за даними спонтанного і стимульованого тесту з нітросинім тетразолієм (НСТ-тест) за В. Park et al. у модифікації Ю.І. Бажори та співавт. [1]. Результати тесту оцінювали за часткою

формазапозитивних клітин у пробі (%). Індекс стимуляції еозинофільних та нейтрофільних гранулоцитів крові обчислювали як відношення результатів стимульованого тесту до спонтанного, а резерв киснезалежної мікробіцидності вказаних лейкоцитів – як різницю цих показників.

Одержані результати дослідження аналізували за допомогою комп'ютерних пакетів «STATISTICA 6.0» StatSoft Inc. та Excel XP для Windows на персональному комп'ютері з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення.

Оцінку ризику реалізації події обчислювали за атрибутивним (АР), відносним ризиками (ВР), співвідношенням шансів (СШ) [4].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Відомо, що вплив ІГКС на ефекторні клітини, які беруть безпосередню участь у розвитку та підтриманні запалення бронхів, є різноплановим. Стероїди, з одного боку, активують апоптоз еозинофілів та Т-лімфоцитів, гальмують їхню проліферацію, зменшують секрецію цитокінів, медіаторів запалення; з іншого – збільшують кількість нейтрофільних лейкоцитів у дихальних шляхах (ДШ) [6]. Враховуючи, що хронічний запальний процес бронхів за atopічної та неатопічної форми БА медіюються різними клітинами імунної системи, доцільним вважали вивчення активності киснезалежного метаболізму нейтрофілів та еозинофілів крові за динамікою спонтанного та стимульованого НСТ-тесту. Дослідження проводили на

початку та наприкінці 3-місячного курсу базисного протизапального лікування ІГКС у рекомендованих схемах і дозах [2].

Результати аналізу динаміки НСТ-тесту гранулоцитів у пацієнтів із проявами atopії наведені в таблиці 2.

Наведені результати свідчать про вірогідне зниження показників спонтанного НСТ-тесту нейтрофільних гранулоцитів у пацієнтів I клінічної групи на тлі тримісячної протизапальної терапії. Дихальний резерв нейтрофілів у дітей I клінічної групи в динаміці практично не змінився ( $12,4 \pm 2,2$  % на початку та  $12,2 \pm 2,3$  % під час повторного обстеження,  $P > 0,05$ ), а індекс стимуляції даних лейкоцитів становив  $1,4 \pm 0,1$  та  $1,5 \pm 0,1$  під час першого та другого візитів відповідно, ( $P > 0,05$ ). Зміни дихального резерву ацидофільних гранулоцитів у групі дітей з atopічним фенотипом захворювання не набула вірогідної різниці ( $-0,3 \pm 1,2$  % при первинному та  $0,2 \pm 0,6$  % під час заключного візиту,  $P > 0,05$ ). Індекс стимуляції еозинофілів дещо зменшився з  $1,1 \pm 0,1$  на початку до  $1,0 \pm 0,1$  наприкінці дослідження, ( $P > 0,05$ ).

Встановлені закономірності підкреслюють участь нейтрофільних та еозинофільних гранулоцитів крові в процесі алергічного запалення при atopічній БА, причому роль ацидофільних лейкоцитів видається більш вагомою. Це підтверджується збереженням низької здатності даних лейкоцитів відповідати «респіраторним вибухом» на стимуляцію пірогенами та свідчить про висна-

Таблиця 1

Загальна клінічна характеристика груп порівняння ( $M \pm m$ )

Клінічні групи	Кількість дітей	Хлопчики	Міські мешканці	Тривалість хвороби	Середній вік
		%		роки	
Перша група	38	$73,7 \pm 7,1$	$39,5 \pm 7,9$	$5,6 \pm 0,6$	$11,7 \pm 0,5$
Друга група	26	$53,8 \pm 9,8$	$23,1 \pm 8,3$	$5,4 \pm 0,7$	$12,0 \pm 0,7$
$P_{t, \phi}$		$> 0,05$			

Таблиця 2

Динаміка показників НСТ-тесту нейтрофілів та еозинофілів крові в дітей, хворих на atopічну бронхіальну астму ( $M \pm m$ ),  $n=38$ 

Показники Візит	НСТ-тест нейтрофілів, %		НСТ-тест еозинофілів, %	
	Спонтанний	Стимульований	Спонтанний	Стимульований
I візит	$31,7 \pm 2,4$	$43,5 \pm 2,7$	$18,8 \pm 1,6$	$18,6 \pm 1,5$
II візит	$24,0 \pm 2,1$	$36,1 \pm 2,7$	$13,9 \pm 2,1$	$13,9 \pm 2,1$
P	$< 0,05$		$> 0,05$	

Таблиця 3

Динаміка показників НСТ-тесту нейтрофілів та еозинофілів крові в дітей, хворих на неатопічну бронхіальну астму ( $M \pm m$ ),  $n=26$ 

Показники Візит	НСТ-тест нейтрофілів, %		НСТ-тест еозинофілів, %	
	Спонтанний	Стимульований	Спонтанний	Стимульований
До лікування	$37,3 \pm 3,6$	$42,6 \pm 3,5$	$11,5 \pm 1,5$	$12,4 \pm 1,5$
Після лікування	$27,0 \pm 4,6$	$56,0 \pm 6,2$	$18,5 \pm 3,1$	$20,4 \pm 3,5$
P	$> 0,05$		$< 0,05$	

женість киснезалежного метаболізму даних клітин.

Результати НСТ-тесту гранулоцитарних лейкоцитів у пацієнтів із неатопічним фенотипом БА наведені в таблиці 3.

На відміну від I клінічної групи у дітей із відсутністю проявів atopії, під впливом протизапальних агентів, спостерігалася вірогідне підвищення стимульованого НСТ-тесту нейтрофілів та НСТ-тесту еозинофілів у його спонтанному та стимульованому варіантах.

Серед пацієнтів II групи вірогідно збільшилися резерв (з  $4,1 \pm 2,1$  % до  $19,0 \pm 5,1$  %,  $P < 0,01$ ), індекс стимуляції нейтрофілів ( $1,1 \pm 0,1$  при первинному та  $2,1 \pm 0,3$  під час завершального обстеження,  $P < 0,01$ ). Також спостерігалася тенденція до зростання індексу стимуляції ( $1,0 \pm 0,1$  проти  $1,2 \pm 0,1$ ) та дихального резерву ( $0,4 \pm 0,6$  % проти  $1,7 \pm 1,1$  %) еозинофілів крові в динаміці,  $P > 0,05$ .

Атрибутивний ризик наявності негативного дихального резерву нейтрофілів гранулоцитів крові на тлі базисної терапії в пацієнтів II клінічної групи відносно школярів, хворих на atopічну БА, становив 4,8 %, відносний ризик – 1,8 (95 % ДІ – 0,4-7,9) при співвідношенні шансів – 1,9 (0,1-34,1). У той же час АР наявності негативного дихального резерву еозинофілів периферичної крові в дітей із atopічним фенотипом захворювання, порівняно з пацієнтами II клінічної групи, дорівнював 10,4 %, ВР – 1,3 (95 % ДІ – 0,7-2,3) при СШ – 1,6 (0,3-8,5).

Таким чином, аналіз динаміки мікробіцидної активності гранулоцитів крові на тлі тримісячної протизапальної терапії виявив вірогідне зниження спонтанного НСТ-тесту нейтрофілів у дітей із atopічним фенотипом. Більш виражені зміни відбулися серед дітей без проявів atopії. Вірогідно збільшилися показники стимульованого НСТ-тесту нейтрофілів, а також НСТ-тесту ацидофілів гранулоцитів у його спонтанній та стимульованій модифікаціях.

### Висновки

1. Зміни активності нейтрофілів та еозинофілів гранулоцитів крові на тлі профілактичного лікування характеризувалися вищою частотою виявлення негативного дихального резерву нейтрофілів у пацієнтів із неатопічним фенотипом бронхіальної астми (атрибутивний ризик – 4,8 %, відносний ризик – 1,8, співвідношення шансів – 1,9) і еозинофілів крові у дітей з atopічною формою захворювання (атрибутивний ризик

– 10,4 %, відносний ризик – 1,3, співвідношення шансів – 1,6).

2. Під впливом протизапальної терапії у групі хворих із неатопічною бронхіальною астмою відбулися позитивні зрушення в показниках киснезалежного метаболізму нейтрофілів та еозинофілів гранулоцитів крові, які свідчать про кращу чутливість таких пацієнтів до базисного лікування.

**Перспективи подальших досліджень.** Оцінити динаміку інфламометричних показників конденсату видихуваного повітря в дітей із atopічним та неатопічним фенотипом бронхіальної астми на тлі стандартних схем базисної терапії.

### Література

1. Лаповець Л.Є. Посібник з лабораторної імунології / Л.Є. Лаповець, Б.Д. Луцик. – Львів, 2002. – 173 с.
2. Наказ МОЗ України № 868 від 08.10.2013 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Бронхіальна астма». – 2013. – Режим доступу – [http://moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20131008\\_0868.html](http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20131008_0868.html)
3. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Оригинал-макет, 2012. – 184 с.
4. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер; пер. с англ. С.Е. Башинского [3-е изд.]. – М.: Медиа Сфера, 2004. – 352 с.
5. Ducharme F.M. Diagnosis, management, and prognosis of preschool wheeze / F.M. Ducharme, S.M. Tse, B. Chauhan // *Lancet*. – 2014. – Vol. 383. – P. 1593-1604.
6. Effects of inhaled corticosteroids on pathology in asthma and chronic obstructive pulmonary disease / P. Chaney, A. Bourdin, I. Vachier [et al.] // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2004. – Vol. 1. – P. 184-190.
7. Factors associated with asthma control in children: findings from a national Web-based survey / M. Sasaki, K. Yoshida, Y. Adachi // *Pediatric Allergy and Immunology*. – 2014. – Vol. 25, № 8. – P. 804-809.
8. Global strategy for asthma management and prevention (GINA 2015 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Report\\_2015\\_May19.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015_May19.pdf).
9. Ozdoganoglu T. The burden of allergic rhinitis and asthma / T. Ozdoganoglu, M. Songu // *Ther. Adv. Respir. Dis.* – 2012. – Vol. 6. – P. 11-23.
10. Prevalence and Risk Factors of Asthma and Allergic Diseases in Primary Schoolchildren Living in Bushehr, Iran: Phase I, III ISAAC Protocol / S. Farrokhi, M.K. Gheybi, A. Movahhed [et al.] // *Iran J. Allergy Asthma Immunol.* – 2014. – Vol. 13, № 5. – P. 348-355.
11. Rising trends in the prevalence of asthma and allergic diseases among school children in the north-west coastal part of Croatia / S. Banac, V. Rozmanic, K. Manestar // *J. Asthma*. – 2013. – Vol. 50, № 8. – P. 810-814.

## ДИНАМИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЫВОРОТКИ КРОВИ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКОЙ И НЕАТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ НА ФОНЕ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ

С.И. Сажин

**Резюме.** В работе проанализирована динамика активности кислородозависимого метаболизма гранулоцитов крови на фоне базисного лечения у детей школьного возраста, больных atopической и неатописческой бронхиальной астмой. Установлено, что пациентам, больным неатописческой бронхиальной астмой, характерна лучшая чувст-

вительность к противовоспалительной терапии, что проявлялось в позитивных изменениях в показателях НСТ-теста гранулоцитов периферической крови.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, лечение, гранулоциты крови.

**DYNAMICS OF IMMUNOLOGICAL INDICES OF BLOOD SERUM IN CHILDREN WITH ATOPIC AND NON-ATOPIC BRONCHIAL ASTHMA ON THE BACKGROUND OF BASIC THERAPY**

*S.I. Sazhyn*

**Abstract.** The paper analyzed the dynamics of oxygen-dependent metabolic activity of blood granulocytes against the background of the base treatment in school-age children suffering from atopic and nonatopic asthma. We found that patients with nonatopic asthma possess better sensitivity to anti-inflammatory therapy which was seen in positive changes in values of NBT-test of peripheral blood granulocytes.

**Key words:** bronchial asthma, children, treatment, blood granulocytes.

Higher State Educational Institution “Bukovinian State Medical University” (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Т.В. Сорокман

Buk. Med. Herald. – 2015. – Vol. 19, № 4 (76). – P. 159-162

Надійшла до редакції 21.06.2015 року