

УДК 616.248-053.2 – 07

Марусик У.І., Сторошук Т. К. \*

**Показники клітинної ланки імунної системи у школярів, хворих на тяжку форму бронхіальної астми**

Буковинський державний медичний університет

\*Обласна дитяча клінічна лікарня, м. Чернівці

sunocher@ukr.net

**Резюме. Мета.** Оцінити показники клітинної ланки імунної системи у дітей шкільного віку для верифікації важкого фенотипу бронхіальної астми (БА) та покращення результатів лікування.

**Методи та матеріали.** Обстежено 60 дітей шкільного віку, хворих на БА у періоді ремісії. За перебігом захворювання хворих розподіляли на дві клінічні групи. До першої (I) клінічної групи увійшли 30 пацієнтів, у яких реєструвалась тяжка бронхіальна астма. Другу (II) клінічну групу сформували 30 школярів, у яких визначалась БА середньої тяжкості.

**Результати:** У дітей із тяжким астма-фенотипом абсолютний вміст CD 3-клітин в периферичній крові становив  $0,79 \pm 0,09$  у.о., а у пацієнтів із середньо-тяжким перебігом БА даний показник склав  $0,49 \pm 0,08$  у.о. ( $P < 0,05$ ). У більшості дітей із тяжкою астмою реєструвався знижений відносний вміст Т-лімфоцитів, функція яких асоціює із хелперно/індукторною. У вірогідно більшій частці пацієнтів із тяжким астма-фенотипом виявлено підвищений вміст CD 8 у периферичній крові. Показники відносного вмісту В-лімфоцитів у периферичній крові, нижче 16,0%, реєстрували у 33,3% випадків у першій клінічній групі та у 21,4% пацієнтів другої групи ( $P > 0,05$ ).

**Висновки.** Відносний вміст цитотоксичних супресорів, що перевищує 14,0%, асоціював із ризиком наявності фенотипу важкої БА із чутливістю 69,5% та специфічністю 62,5%, при співвідношенні шансів – 3,79. Зниження рівня Т-лімфоцитів, функція яких асоціює з хелперно/індукторною (чутливість – 82,7%) та В-лімфоцитів у периферичній крові дітей (специфічність – 78,6%) дозволяє верифікувати тяжку бронхіальну астму та персоналізувати лікувальну тактику в даних пацієнтів.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, діти, CD, лімфоцити, астма-фенотипи.

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.**

Попри багаторічні дослідження бронхіальної астми (БА), які проводяться міжнародною спільнотою науковців, питання підвищення ефективності лікування даного захворювання в дітей залишається актуальним. Згідно Глобальної стратегії лікування та профілактики БА [2], адекватна терапія дозволяє контролювати клінічні прояви хвороби. Однак, у певної частини хворих (згідно з даними різних авторів у 70-95%) [3,4] розвивається астма, що тяжко піддається лікуванню. Неефективність інгаляційних глюкокортикостероїдів, що є основою базисної терапії БА [7,10], зумовлена, мабуть, наявністю різних фенотипів даного захворювання [1], зокрема, фенотипу «тяжкої астми». Даний фенотип характеризується генетично детермінованою нечутливістю організму до глюкокортикостероїдів [5].

Надмірно агресивна терапія глюкокортикостероїдами, при неефективності звичайних доз, у дітей із зазначеним вище фенотипом БА зумовлює розвиток ряду небажаних та небезпечних ускладнень [7]. Досить часто верифікація зазначеного вище фенотипу хвороби, особливо в періоді ремісії, викликає певні труднощі у лікаря. Оскільки клінічна картина бронхіальної астми різних фенотипів практично не відрізняється, необхідно знаходити об'єктивні їх маркери для персоналізації терапії астми та, відповідно, підвищення її ефективності. На нашу думку, такими маркерами можуть виступати показники клітинної ланки імунної системи дітей, що відображають патогенетичні механізми реалізації даного захворювання.

**Мета дослідження.** Оцінити показники клітинної ланки імунної системи у дітей шкільного віку для верифікації важкого фенотипу бронхіальної астми та покращення результатів лікування.

**Матеріал і методи дослідження**

У пульмонологічному відділенні Обласної дитячої клінічної лікарні №1 м. Чернівців у періоді ремісії комплексно обстежено 60 дітей шкільного віку, хворих на БА. За перебігом захворювання хворих розподіляли на дві клінічні групи. До першої (I) клінічної групи увійшли 30 пацієнтів, у яких реєструвалась тяжка бронхіальна астма. Другу (II) клінічну групу сформували 30 школярів, у яких визначалась БА середньої тяжкості. За основними клінічними ознаками групи порівняння були співставленими.

Першу клінічну групу сформували 21 хлопчик (70,0%) та 9 дівчаток (30,0%). До другої групи увійшло 19 хлопців (63,3%, РЖ>0,05) та 11 дівчат (36,7%, РЖ>0,05). Середній вік хворих I групи становив  $12,2 \pm 0,5$  років, а школярів II групи –  $11,1 \pm 0,6$  років ( $P > 0,05$ ). До складу першої клінічної групи увійшли 10 дітей (33,3%) міських жителів та 20 пацієнтів (66,7%) із сільської місцевості. Другу групу склали 12 осіб (40,0%) – мешканців міст і міських поселень та 18 хворих (60,0%, РЖ>0,05), які проживають у селах.

Таким чином, за статтю, віком, місцем проживання та рівнем контролю захворювання клінічні групи порівняння вірогідно не відрізнялися.

Усім дітям проводили імунологічне дослідження крові II – III рівнів. Вміст Т-лімфоцитів (CD<sub>3</sub>), Т-хелперів (CD<sub>4</sub>), Т-кілерів/супресорів крові (CD<sub>8</sub>) та В-лімфоцитів (CD<sub>22</sub>) визначали методом імунофлуоресценції з використанням наборів моноклональних антитіл.

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 (ЧТ) та специфічності (СТ) тестів і позитивного (ВП+) та від'ємного (ВП-) відношення правдоподібності, а також з урахуванням абсолютного (AP), відносного (BP) ризиків та співвідношення шансів (СШ) із зазначенням 95% довірчого інтервалу (95% ДІ).

**Результати дослідження та їх обговорення**

Порівняльний аналіз показників клітинної ланки імунітету в дітей із фенотипом важкої БА та середньотяжким перебігом захворюванням показав, що у пацієнтів першої клінічної групи відзначено чітку тенденцію до підвищення відносного вмісту у периферичній крові Т-лімфоцитів, а також вірогідне збільшення вмісту Т-супресорів ( $p < 0,05$ ) рис. 1).

Водночас, у дітей із тяжким астма-фенотипом відзначено вірогідне збільшення абсолютного вмісту Т-лімфоцитів в периферичній крові. Так, у дітей першої клінічної групи абсолютний вміст CD 3-клітин в периферичній крові становив  $0,79 \pm 0,09$  у.о., а у пацієнтів із середньо-тяжким перебігом бронхіальної астми даний показник склав  $0,49 \pm 0,08$  у.о. ( $P < 0,05$ ). Вірогідне підвищення Т-лімфоцитів у периферичній крові дітей із тяжким астма-фенотипом зумовлене, ймовірно, більш виразнішим запаленням дихальних шляхів [6].

У більшості дітей із тяжкою астмою реєструвався знижений відносний вміст Т-лімфоцитів, функція яких асоціює із хелперно/індукторною. Так, вміст CD 4-клітин менше 26,0% визначався у 82,7% дітей першої клінічної групи та у 75% осіб ( $P > 0,05$ ) другої. При цьому чутливість визначення вказано вище значення відносного вмісту CD 4 у периферичній крові школярів із тяжкою БА становила 82,7% (95%ДІ 73,7-89,5), а специфічність – лише 25,0% (95%ДІ 16,8-34,6), при співвідношенні шансів 1,5 (95%ДІ 0,8-3,1).

Згідно із літературними даними, CD 4-лімфоцити відіграють провідну роль у реалізації еозинофільного запалення

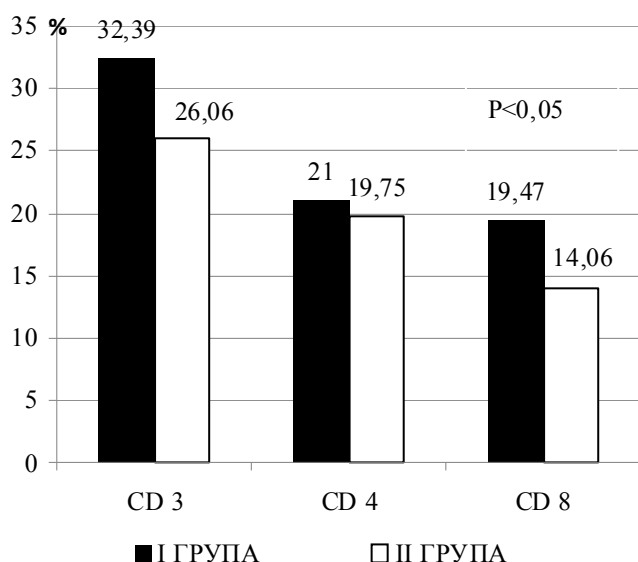


Рис. 1. Відносний вміст імунокомпетентних лімфоцитів та їх субпопуляцій (%) в дітей із фенотипом тяжкої БА та середньо-тяжким перебігом захворювання

в респіраторному тракті шляхом регуляції синтезу імуноглобуліну Е [11], тому знижений рівень даних лімфоцитів у крові, опосередковано вказує на міграцію специфічних клітин у «шок-орган».

Підвищений вміст CD 8-лімфоцитів у периферичній крові (більше 14,0%) визначався у 69,5% дітей із тяжким астма-фенотипом та лише у 37,5% осіб II групи ( $P < 0,05$ ). Показники діагностичної цінності підвищеного вмісту Т-лімфоцитів периферичної крові у виявленні тяжкого фенотипу БА відносно середньотяжкого перебігу захворювання були наступними: чутливість – 69,5% (95%ДІ 59,4-78,3), специфічність – 62,5% (95%ДІ 52,2-71,9), ВП+ – 1,8 та ВП- – 0,4. Підвищений до зазначеного вище показника вміст CD 8-лімфоцитів у периферичній крові асоціював із ризиком наявності фенотипу тяжкої БА: абсолютний ризик – 0,3, відносний ризик дорівнював 1,9 (95%ДІ 1,4-2,6) при співвідношенні шансів – 3,79 (95%ДІ 2,1-6,7).

Слід зазначити, що у дітей із тяжкою БА відзначається чітка тенденція до зниження імунорегуляторного індексу. Так, даний показник становив  $1,18 \pm 0,09$  у.о. у дітей із фенотипом тяжкої БА та  $1,55 \pm 0,17$  у.о. у пацієнтів другої клінічної групи ( $P = 0,05$ ). Зниження імунорегуляторного індексу в осіб із тяжкою астмою зумовлене, ймовірно, виразнішим запальним процесом дихальних шляхів [8].

Оскільки під впливом Т-лімфоцитів-хелперів відбувається стимуляція В-лімфоцитів, які продукують імуноглобулін Е [9], та, ймовірно, запуск алергічного механізму розвитку запального процесу в бронхах, можна припустити, що його підвищений вміст у сироватці крові асоціює із активністю атопічної запальної відповіді організму, та, навпаки, зниження даних клітин опосередковано вказує на неатопічну імунову відповідь.

Встановлено, що у дітей із тяжкою астмою відзначається тенденція до зниженого вмісту даних лімфоцитів на порівнянні з хворих другої групи. Так, показники відносного вмісту В-лімфоцитів в периферичній крові, нижче 16,0%, реєстрували у 33,3% випадків у першій клінічній групі та у 21,4% пацієнтів другої групи ( $P < 0,05$ ).

Знижений до зазначеного вище рівня вміст CD 22-лімфоцитів асоціював із ризиком наявності тяжкого фенотипу БА наступним чином: атрибутивний ризик – 0,14, відносний ризик – 1,3 (95%ДІ 0,8-2,1), при співвідношенні шансів 1,8 (95%ДІ 0,9-3,4). При цьому зниження відносного вмісту В-лімфоцитів у периферичній крові пацієнтів першої клінічної

групи супроводжувалось наступними показниками діагностичної цінності виявлення тяжкого астма-фенотипу: чутливість – 33,3% (95%ДІ 24,1-43,4), специфічність – 78,6% (95%ДІ 69,2-86,2), ВП+ – 1,6 та ВП- – 0,8.

Таким чином, чітка тенденція до зниження рівня CD 22-лімфоцитів у периферичній крові дітей із тяжким астма-фенотипом бронхіальної астми вказує на ймовірне зменшення імуноглобуліну Е у даній когорти пацієнтів, та, відповідно, на реалізацію неатопічного (неезинофільного, нейтрофільного) характеру запальної відповіді організму, що дозволяє персоналізувати лікувальну тактику в даних пацієнтів за рахунок препаратів, які контролюють нейтрофільну запальну відповідь, наприклад, метилксантинів [1].

### Висновки

1. Враховуючи низьке відношення правдоподібності показників клітинної ланки імунної системи у дітей, їх нецільово самостійно використовувати для верифікації фенотипу тяжкої бронхіальної астми.
2. Відносний вміст цитотоксичних супресорів, що перевищує 14,0%, асоціював із ризиком наявності фенотипу тяжкої БА із чутливістю 69,5% та специфічністю 62,5% при співвідношенні шансів – 3,79.
3. Зниження рівня Т-лімфоцитів, функція яких асоціює з хелперною/індукторною (чутливість – 82,7%), та В-лімфоцитів у периферичній крові дітей (специфічність – 78,6%) дозволяє верифікувати тяжку бронхіальну астму та персоналізувати лікувальну тактику в даних пацієнтів.

### Перспективи подальших досліджень

Оцінити показники гуморальної ланки імунної систему у дітей хворих на тяжку бронхіальну астму.

### Література

1. Безруков Л.О. Оцінка ефективності базисної терапії бронхіальної астми у школярів за різних типів запалення дихальних шляхів / Л.О. Безруков, О.К. Колоскова, Є.П. Ортеменка // Буковинський медичний вісник. – 2008. – Т – 12, №4. – С.60-63.
2. Сучасні можливості вибору оптимальної базисної терапії бронхіальної астми у дітей / Л.В. Беш, В.І. Бергтрам, І.З. Мушак [та ін.] // Современная педиатрия. – 2006. – №4 (13). – С. 24 – 26.
3. Локшина Э.Э. Маркеры аллергического воспаления у детей из группы высокого риска по развитию бронхиальной астмы / Э.Э. Локшина, О.В. Зайцева // Педиатрия. – 2006. – №4. – С. 94 – 97.
4. Влияние различных видов терапии на качество жизни детей с бронхиальной астмой / К.Е. Эфединова, Л.С. Намазова, Ю.Г. Левина [и др.] // Леч. врач. – 2007. – №8. – С. 64 – 68.
5. Limited Short-term Steroid Responsiveness Is Associated With Thickening of Bronchial Basement Membrane in Severe Asthma / A. Bourdin, S. Kleis, M. Chakra [et al.] // Chest. – 2012. – № 141(6). – P.1504–1511.
6. Local and systemic immunological parameters associated with remission of asthma symptoms in children / S. Waserman, P. Nair, D. Snider [at al.] // Allergy, asthma and clinical immunology. – 2012. – V.8, Is.16. – P. 1-14.
7. Global strategy for asthma management and prevention National institutes of health. National heart, lung and blood institute. – Revised, 2008. – 116 p.
8. 'SIMPLES': a structured primary care approach to adults with difficult asthma / R. Dermot, A. Murphy, B. Stallberg [et al.] // Prim Care Respir J. – 2013. – № 22(3). – P.365-373.
9. Eisner M.D. Severity of Asthma Score Predicts Clinical Outcomes in Patients With Moderate to Severe Persistent Asthma / M.D. Eisner, A. Yegin, B. Trzaskoma // Chest. – 2012. – № 141(1). – P.58–65.
10. Mechanisms of peripheral tolerance to allergens / O.U. Soyer, M. Akdis, J. Ring [at al.] // Allergy. – 2013. – №68. – P. 161-170.
11. Local and systemic immunological parameters associated with remission of asthma symptoms in children / S. Waserman, P. Nair, D. Snider [at al.] // Allergy, asthma and clinical immunology. – 2012. – V.8, Is.16. – P. 1-14.

Марусик У.І., Сторожук Т.К.

**Показатели клеточного звена иммунной системы у школьников, больных тяжелой бронхиальной астмой**

Буковинский государственный медицинский университет,  
\*Областная детская клиническая больница, г. Черновцы  
sunocher@ukr.net

**Резюме.** Цель. Оценить показатели клеточного звена иммунной системы у детей школьного возраста для верификации тяжелого фенотипа бронхиальной астмы (БА) и улучшения результатов лечения.

**Методы и материалы.** Обследовано 60 детей школьного возраста, больных БА в периоде ремиссии. По течению заболевания больных распределяли на две клинические группы. В первую (I) клиническую группу вошли 30 пациентов, у которых регистрировалась тяжелая бронхиальная астма. Вторую (II) клиническую группу сформировали 30 школьников, у которых определялась БА средней тяжести.

**Результаты.** У детей с тяжелым астма-фенотипом абсолютное содержание CD 3- клеток в периферической крови составляло  $0,79 \pm 0,09$  у.е., а у пациентов со средне-тяжелым течением БА данный показатель составил  $0,49 \pm 0,08$  у.е. ( $P < 0,05$ ). У большинства детей с тяжелой астмой регистрировалось снижение относительного содержания Т-лимфоцитов, функция которых ассоциирует с хелперной/индукторной. В достоверно большей доли пациентов с тяжелым астма-фенотипом обнаружено повышенное содержание CD 8 в периферической крови. Показатели относительного содержания В-лимфоцитов в периферической крови, ниже 16,0%, регистрировали в 33,3% случаев в I клинической группе и у 21,4% пациентов II группы ( $P > 0,05$ ).

**Выводы.** Относительное содержание цитотоксических супрессоров, превышающее 14,0% ассоциировало с риском наличия фенотипа тяжелой БА с чувствительностью 69,5% и специфичностью 62,5%, при соотношении шансов - 3,79. Снижение уровня Т- лимфоцитов, функция которых ассоциирует с хелперной/индукторной (чувствительность - 82,7%) и В-лимфоцитов в периферической крови детей (специфичность - 78,6%) позволяет верифицировать тяжелую бронхиальную астму и персонализировать лечебную тактику в пациентов.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, CD,

лимфоциты, астма-фенотипы.

U.I. Marusyk, T.K. Storoshchuk \*

**Indicators of Blood Cell Immunity in Children with Severe Bronchial Asthma**

Bukovinian State Medical University,  
\* Regional Clinical Hospital, Chernivtsi  
sunocher@ukr.net

**Abstract.** The objective was to study the indicators of cellular component of the immune system in school-age children for verification of phenotype severe bronchial asthma (BA) and to improve therapy outcomes.

**Methods and materials.** 60 school-age children with asthma in remission were examined. Over the course of the disease the patients were divided into two clinical groups. The first (I) clinical group consisted of 30 patients who had been diagnosed severe asthma. The second (II) clinical group formed 30 pupils, who were diagnosed moderate asthma.

**Results.** In children with severe asthma-phenotype the absolute content of CD 3-cells in peripheral blood was  $0.79 \pm 0.09$  s.u. and in patients with moderate asthma this index was  $0.49 \pm 0.08$  s.u. ( $P < 0.05$ ). In most children with severe asthma there was recorded decreased relative content of T-lymphocyte function is associated with helper/inductor. In significantly greater proportion of patients with severe asthma-phenotype was found increased content of CD 8 in peripheral blood. Relative content of B-lymphocytes below 16.0% in the peripheral blood was recorded in 33.3% cases in the 1<sup>st</sup> clinical group and in 21.4% patients in the second group ( $P > 0.05$ ).

**Conclusions.** The relative content of cytotoxic suppressor exceeding 14.0% has risk of severe asthma-phenotype with sensitivity of 69.5% and specific 62.5%, with the odds ratio - 3.79. Reduction of T-lymphocyte function is associated with helper/inductor (sensitivity - 82.7%) and B-lymphocytes in the peripheral blood of children (specificity - 78.6%) can verify severe asthma and personalize treatment in these patients.

**Keywords:** asthma, children, CD, lymphocytes, asthma-phenotypes.

Надійшла 12.03.2014 року.

УДК 616-071+616-002.5+616.233-002

Мельник О.П., Островський М.М.

**Клініко-функціональні особливості перебігу інфільтративного туберкульозу, поєданого з хронічним бронхітом**

Кафедра фізіотерії і пульмонології з курсом професійних хвороб (зав. каф. - Островський М.М.)  
Івано-Франківського національного медичного університету

**Резюме.** Незважаючи на тенденцію щодо певної стабілізації показників захворюваності на туберкульоз та смертності від цієї хвороби, епідситуація в Україні є складною. А наявність хронічного бронхіту ускладнює лікування хворих на туберкульоз легень. **Мета:** оптимізація діагностики клініко-функціональних та патогенетичних порушень у хворих на інфільтративний туберкульоз, поєднаний із хронічним бронхітом. **Матеріали і методи.** У даній статті представлені клінічні особливості, показники функції зовнішнього дихання та дані фібробронхоскопії у пацієнтів з інфільтративним туберкульозом, поєданого з хронічним бронхітом. Обстежено 120 хворих на інфільтративний туберкульоз, поєднаний з хронічним бронхітом. Клінічне обстеження та дослідження ФЗД проводилося 120 хворим та фібробронхоскопія 59 хворим. **Результати.** Для розвитку інфільтративного туберкульозу у хворих на хронічний бронхіт характерними ознаками є: кашель, який спостерігався у всіх 100,0% пацієнтів, причому в

80,0% хворих супроводжувався виділенням харкотиння, яке в 92,5% пацієнтів було слизисто-гнійного характеру; субфебрильна температура, загальна слабкість, швидка втомлюваність, нічна пітливість та втрата маси тіла були наявними у 100,0% хворих; задишка при звичних фізичних навантаженнях (у 75,0% пацієнтів); везикулярне дихання з жорстким відтінком (у 92,5% обстежених), сухі одночасно свистячі та дрижачі хрипи (у 95,0% обстежених). При оцінці функції зовнішнього дихання при поєднанні фази заострення хронічного бронхіту та інфільтративного туберкульозу легень спостерігали одночасне зменшення швидкісних показників МШВ<sub>25</sub>, МШВ<sub>50</sub>, МШВ<sub>75</sub>. Промінентною ознакою для інфільтративного туберкульозу легень є ідентифікація помірного катарального запалення у 85,7% та в 14,3% - виражене катаральне запалення. **Висновки.** Зміни показників функції зовнішнього дихання свідчать про наявність синдрому бронхообструкції на рівні великих, середніх та дрібних бронхів. При проведенні фібробронхо-