



УДК: 616.248-053.2 – 07

# ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ПОКАЗНИКІВ МЕТАБОЛІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ЕФЕКТОРНИХ КЛІТИН (НЕЙТРОФІЛІВ, ЕОЗИНОФІЛІВ) У ВЕРИФІКАЦІЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ФІЗИЧНОЇ НАПРУГИ В ДІТЕЙ

*Колоскова О.К., Белашова О.В., Марусик У.І., Григола О.Г.  
Буковинський державний медичний університет, Чернівці*

## Вступ

Останніми десятиліттями зростає зацікавленість фахівців проблемою бронхіальної астми (БА) фізичного навантаження [1, 3, 6, 8]. На даний час окремими дослідженнями показано, що БА фізичної напруги (зусилля) є більш характерною для дітей, ніж для дорослих [7, 11, 14]. Не випадково експерти Європейської Академії алергії та клінічної імунології та Американської Академії алергії, астми та імунології виділили різні фенотипи астми, серед них – фенотип дітей з БА, спричиненої ФН, еквівалентний поняттю астма фізичного зусилля (Exercise-induced asthma – EIA) [8, 11, 15].

За даними більшості наукових джерел, категорія «бронхіальна астма фізичної напруги» передбачає розвиток постнавантажувального бронхоспазму у хворих на atopічну бронхіальну астму [13, 14]. Ця думка знайшла відображення і в матеріалах Консенсусу «Бронхіальна астма. Глобальна стратегія» (2011) та «Бронхіальна астма у дітей. Стратегія лікування та профілактика» (2010). Постнавантажувальний бронхоспазм характерний для більшості дітей, хворих на бронхіальну астму (60 – 90%) [2, 3]. У той же час, «бронхіальна астма фізичної напруги» як самостійна форма захворювання у дітей не трапляється [1, 3, 9, 15]. Постнавантажувальний бронхоспазм є проявом неспецифічної гіперреактивності бронхіального дерева, який часто корелює не тільки з тяжкістю бронхіальної астми, але і з тяжкістю загострення. При достатньому контролі діти з більш тяжкою БА переносять фізичне навантаження не гірше хворих з легкою неконтрольованою БА [14, 15]. Часто наявність бронхоспазму в дитини у відповідь на фізичне навантаження свідчить про те, що БА у цього пацієнта недостатньо контролюється, збільшення контролюючої терапії на крок

вгору зазвичай призводить до зменшення подібних симптомів [8, 9, 11].

В інших наукових джерелах [4, 13] вказується на те, що при тривалому фізичному навантаженні відбувається дегрануляція опасистих та активація ефекторних клітин (еозинофілів, нейтрофілів) з викидом медіаторів алергічного запалення (катіонних протеїнів, пероксидази) [12, 13]. Разом із тим, багатофакторність патогенезу EIA пояснює суперечливі відомості, отримані в різних дослідженнях. Якщо в роботах Cremi (1992) виявлені вірогідні зміни рівня медіаторів та підвищення відсотка дегранульованих опасистих клітин за даними біопсії і бронхоальвеолярного лаважу у хворих на EIA дітей при проведенні навантажувального тесту [8, 9], то за даними Nizar (Nizar J. W., Calhoun et al., 1992) не знайдено підвищення рівня медіаторів алергічного запалення у хворих на EIA під впливом провокуючого фізичного навантаження [12, 13]. Питання про роль алергічного запалення в генезі зворотної обструкції у хворих на EIA (Kivity – S et al., 1999) і досі залишається відкритим.

Враховуючи дискусійність та суперечливість питання розвитку БА фізичного навантаження у дітей, а також те, що, на думку багатьох науковців, звільнення медіаторів алергічного запалення (еозинофільних та нейтрофільних катіонних білків, пероксидази) відіграє вирішальну роль у розвитку бронхоспазму при фізичному навантаженні, вважалось доцільним проаналізувати зміни метаболічної активності основних прозапальних клітин алергічного запалення (еозинофілів, нейтрофілів) та встановити їх діагностичне значення у верифікації БА фізичної напруги в дітей.

## Мета дослідження

Вивчення діагностичної цінності показників метаболічної активності гранулоцитів



крові (еозинофілів, нейтрофілів) у верифікації бронхіальної астми фізичної напруги в дітей для оптимізації індивідуалізованого адресного лікування.

### Матеріали і методи

Для досягнення поставленої мети сформовано дві клінічні групи. Першу (I, основну) групу сформували 60 дітей із бронхіальною астмою фізичної напруги (БАФН). БА фізичної напруги діагностували за наявності в анамнезі хворого вказівок на появу симптомів БА після фізичного навантаження та/або визначення індексу бронхоспазму більше 15% при проведенні спірографічної проби з дозованим бігом. До II клінічної групи увійшло 30 пацієнтів із БА, без ознак астми, яка провокується фізичним навантаженням (БАНФН). За основними характеристиками групи були зіставлені. Середній вік пацієнтів основної групи становив –  $11,5 \pm 0,4$  року, групи порівняння –  $11,08 \pm 0,6$  року ( $p > 0,05$ ). Частка хлопчиків серед хворих I клінічної групи становила  $61,2 \pm 3,5\%$ , серед дітей II групи –  $63,4 \pm 3,1\%$  ( $p > 0,05$ ).

Як показники функціонального стану нейтрофільних та еозинофільних лейкоцитів крові, визначали їх фагоцитарну активність (ФА, %) та фагоцитарне число (ФЧ, у.о.) за методом Мосягіної Є.Н. [5]. Внутрішньоклітинний вміст еозинофільних та нейтрофільних катіонних білків (в у.о.) визначали за методом В.Е. Пігаревського, пероксидази (в у.о.) – за ме-

тодом Грехема – Кнолля [5]. Робота виконана згідно з вимогами до рандомізованого порівняльного дослідження у паралельних групах за методом “дослід-контроль”. Отримані результати дослідження аналізувалися методами біостатистики і клінічної епідеміології [10]. При нормальному розподілі використовували параметричні методи аналізу, з оцінкою відмінностей за Стьюдентом (критерій t). Обробку даних проводили з використанням пакету прикладних програм «STATISTICA 7,0». При встановленні діагностичної цінності тестів визначали їх чутливість, специфічність та передбачувану позитивну й негативну цінність. З позиції клінічної епідеміології: оцінювали атрибутивний ризик (АР,%), відносний ризик (ВР) та співвідношення шансів (СШ) з обчисленням довірчих інтервалів (95% ДІ) [10].

### Результати досліджень

У дітей груп порівняння не встановлено вірогідної різниці за показниками ФА та ФЧ нейтрофілів крові. Так, у пацієнтів I клінічної групи значення ФА та ФЧ нейтрофілів становили  $80,8 \pm 1,32\%$  та  $8,1 \pm 0,4$  у.о., а у представників групи порівняння відповідно –  $82,1 \pm 1,25\%$  та  $7,2 \pm 0,52$  у.о. ( $p > 0,05$ ).

Проведено оцінку фагоцитарної активності еозинофільних гранулоцитів крові у представників груп спостереження, результати якої наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

### Показники фагоцитарної функції еозинофільних гранулоцитів крові дітей груп порівняння

Клінічні групи	Показники фагоцитозу		
	Кількість дітей	ФА, %	ФЧ, у.о.
I	14	$63,3 \pm 2,6$	$2,2 \pm 0,5$
II	17	$77,4 \pm 2,76$	$4,5 \pm 0,25$
P: I:II		$< 0,05$	$< 0,05$

Як видно із представлених даних, між групами порівняння виявлені статистично вірогідні відмінності за показниками фагоцитарної активності еозинофільних лейкоцитів крові. У дітей із фенотипом БА фізичної напруги показники ФА та ФЧ еозинофілів були вірогідно нижчими по відношенню до хворих дітей групи порівняння, що може свідчити про

функціональну виснаженість даних гранулоцитів крові при розвитку БА фізичної напруги.

Враховуючи наявність вищезазначених відмінностей, вважалось доцільним визначити діагностичну цінність зниження фагоцитарної активності еозинофільних гранулоцитів крові, зокрема, показника ФА менше 63% та ФЧ менше 2,0 у.о. у верифікації фенотипу БА фізичної



напруги у дітей по відношенню до БА, що не пов'язана із фізичним навантаженням.

Так, чутливість цього комплексного тесту становила 68,4%, специфічність – 82,3%, позитивна передбачувана цінність – 81,2%, негативна передбачувана цінність – 70%. Показники клінічно-епідемічного ризику наявності БАФН були такими: ВР-10,1 [ДІ 95% 2,08-4,9], СШ-2,7 [ДІ 95%, 0,9-7,9], АР-0,5, що дозволяє зробити висновок про доцільність використання даного комплексного тесту для підтвердження БАФН і вдосконалення індивідуалізованого протизапального лікування.

Виходячи з даних літератури, що пошкоджувальна дія еозинофільних та нейтрофільних лейкоцитів реалізується за рахунок викиду з них у позаклітинний простір специфічних медіаторів запалення, до яких належать катіонні білки та пероксидаза [11, 13], доцільним вважали визначити внутрішньоклітинний вміст зазначених речовин у дітей груп порівняння для оцінки їх клінічної значущості у виявленні бронхіальної астми ФН.

У представників обох груп спостереження не виявлено суттєвої різниці за вмістом катіонних білків та рівнем активності пероксидази в нейтрофільних та еозинофільних лейкоцитах крові. Так, у хворих основної групи рівень нейтрофільних та еозинофільних катіонних білків становив  $0,26 \pm 0,02$  у.о. та  $0,28 \pm 0,05$  у.о., у пацієнтів групи порівняння був у 1,5 разу нижчим –  $0,14 \pm 0,02$  у.о. та  $0,16 \pm 0,08$  у.о. ( $p > 0,05$ ). Активність нейтрофільної та еозинофільної пероксидази у хворих I групи сягала  $2,18 \pm 0,1$  у.о. та  $1,72 \pm 0,2$  у.о., а у дітей II групи майже у 2 рази менше –  $1,03 \pm 0,4$  у.о. та  $0,97 \pm 0,3$  ( $p > 0,05$ ). Незважаючи на відсутність вірогідної різниці за даними показниками між представниками групами порівняння, у дітей хворих на БАФН відзначена тенденція до більш високих показників внутрішньоклітинного вмісту нейтрофільних та еозинофільних катіонних протеїнів та пероксидази. Отримані результати можна пояснити підвищеною метаболічною активністю даних клітин, що притаманно для розвитку алергічного запалення [14, 15]. Враховуючи вищенаведені дані, доцільним було визначити діагностичну цінність такого комплексного параклінічного тесту, як внутрішньоклітинний рівень

еозинофільних катіонних протеїнів більше 0,2 у.о. та пероксидази більше 1,5 у.о. у верифікації БАФН у дитячому віці. Так, чутливість цього комплексного тесту становила 75%, специфічність – 55%, позитивна передбачувана цінність – 62,5%, негативна передбачувана цінність – 68,75%. Показники клінічно-епідемічного ризику наявності БАФН у дітей груп спостереження при позитивному вищенаведеному лабораторному тесті були такими: ВР-3,6 [ДІ 95% 2,01-6,6], СШ-2,0 [ДІ 95%, 1,5-2,5], АР-0,31. Отже, наведений тест можна використовувати при проведенні первинного скринінгу БАФН в дитячому віці разом з іншими клінічно-параклінічними показниками.

Таким чином, при розвитку БАФН метаболічна активність головних прозапальних клітин алергічного запалення – еозинофілів та нейтрофілів крові за даними, фагоцитарної активності та показниками внутрішньоклітинного вмісту основних цитотоксичних речовин (катіонні протеїни, пероксидаза) значно скомпрометована, що можна використати при проведенні комплексної клінічно-параклінічної верифікації даного фенотипу БА у дітей.

### Висновки

1. Комплексний показник фагоцитарної активності еозинофілів крові менше 63% та фагоцитарного числа менше 2,0. у.о. дозволяє зі специфічністю 82,3% виявити бронхіальну астму фізичної напруги в дитячому віці. При цьому ризик наявності даного фенотипу зростає у 2,7 разу.

2. При БАФН внутрішньоклітинний вміст катіонових протеїнів та пероксидази в нейтрофільних та еозинофільних лейкоцитах крові є у 1,5 разу вищим порівняно із хворими на БА, загострення якої не пов'язані з фізичним навантаженням.

3. При виявленні внутрішньоклітинного вмісту еозинофільних катіонних протеїнів більше 0,2 у.о. та активності пероксидази більше 1,5 у.о. ризик розвитку БАФН збільшується у 2 рази.

4. Діагностична цінність наведених маркерів метаболічної активності вивчених гранулоцитів крові дозволяє використовувати дані імунологічні тести при первинному скринінгу, а також для верифікації наявності фенотипу БАФН.

**Резюме.** З метою встановлення діагностичного значення показників метаболічної активності гранулоцитів крові (еозинофілів, нейтрофілів) у верифікації бронхіальної астми фізичної напруги (БАФН) обстежено 60 дітей із БАФН та 30 пацієнтів із бронхіальною астмою, яка не



провокується фізичним навантаженням. Встановлено, що комплексний показник фагоцитарної активності еозинофілів крові менше 63% та фагоцитарного числа менше 2,0. у.о. дозволяє зі специфічністю 82,3% виявити БАФН у школярів, ризик наявності даного фенотипу зростає у 2,7 рази. При виявленні внутрішньоклітинного вмісту еозинофільних катіонних протеїнів більше 0,2 у.о. та активності пероксидази більше 1,5 у.о. ризик розвитку БАФН збільшується у 2 рази.

**Ключові слова:** діти, бронхіальна астма, фізична напруга, еозинофіли, нейтрофіли.

### **Diagnostic value of metabolic activity indices of effector cells (neutrophils, eosinophils) in the verification of exercise-induced asthma in children.**

*Koloskova O.K., Belashova O.V., Marusyk U.I., Grigola O.G.*

**Summary.** In order to establish the diagnostic values of metabolic activity of blood granulocytes (eosinophils, neutrophils) in the verification of exercise-induced asthma (EIA) were examined 60 children with EIA and 30 patients with asthma, which is not provoked by exercise. Found that a composite index of the phagocytic activity of eosinophils less than 63 % and phagocytic number less than 2,0 allows to identify the specificity 82,3% EIA in school-age children, the risk of the presence of this phenotype increased in 2,7 times. In identifying intracellular eosinophilic cationic protein more than 0,2 and peroxidase activity more than 1,5 increased risk of EIA in 2 times.

**Key words:** children, asthma, physical stress, eosinophils, neutrophils.

### **ЛІТЕРАТУРА**

1. Безруков, Л. О. Моніторинг контролю над бронхіальною астмою в дітей із фенотипом фізичного напруження [Текст] / Л. О. Безруков, Л. А. Іванова, Т. М. Білоус // Буковинський медичний вісник. – 2012. – № 4 (64). – С. 11-15.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2007 [Текст] / под ред. А. Г. Чучалина. – М. : Издательский дом «Атмосфера», 2008. – 108 с.
3. Іванова, Л. А. Гіперсприйнятливість бронхів та показники їх запалення при бронхіальній астмі фізичної напруги у дітей шкільного віку [Текст] / Л.А. Іванова // Лікарська справа. – 2012. – № 3-4 (1113). – С. 71-74.
4. Новик, Г.А. Бронхиальная астма у детей [Текст] / Г. А. Новик. – СПб : ООО «Издательство Фолиант», 2009. – 352 с.
5. Пигаревский, В. Е. Зернистые лейкоциты и их свойства [Текст] / В. Е. Пигаревский. – М. : Медицина, 1978. – 128 с.
6. Савельев, Б. П. Общая физическая работоспособность по тесту PWC-170 у здоровых детей и подростков. В кн.: Физиология роста и развития детей и подростков [Текст] / под ред. А. А. Баранова, Л. А. Щеплягиной. – М., 2000. – С. 397-402.
7. Anderson, S. D. Exercise-induced asthma in children: a marker of airway inflammation [Text] // Med J. 2002. – Aust, 177 Suppl. – S. 61-63.
8. Carlsen, K. H. Treatment of exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in sports and the relationship to doping: Part II of the report from the Joint Task Force of European Respiratory Society (ERS) and European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA2LEN [Text] / K. H. Carlsen [et al.] // Allergy, 2008. – № 63. – С. 492-505.
9. Carol, Spooner. Nedocromil sodium for preventing exercise-induced bronchoconstriction [Text] / Carol Spooner. SaundersL. Duncan, Brian H. Rowe. // The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons. – Ltd., 2009.
10. Fletcher, R. H. Clinical epidemiology – the essentials [Text] / R. H. Fletcher, S. W. Fletcher, E. H. Wagner // William & Wilkins. – Baltimore, London, 1982. – 223 p.
11. Hilberg, T. Etiology of Exercise-induced asthma: physical stress-induced transcription [Text] / Current Allergy and Asthma Reports. – 2007. – № 7. – P. 27-32.
12. Lopesa, W. A. Exercise-induced bronchospasm in obese adolescents [Text] / W.A. Lopesa [et al.] // Allergol Immunopathol. – 2009. – 37 (4). – P. 175-179.
13. MyLinh Duong. Sputum Eosinophils and the Response of Exercise-Induced Bronchoconstriction to Corticosteroid in Asthma [Text] / MyLinh Duong [et al.] // Chest. – 2008. – № 2. – P. 133.
14. Terrence, W. Carver Jr. Exercise-induced asthma: critical analysis of the protective role of montelukast [Text] / W. Carver Jr. Terrence // Journal of Asthma and Allergy. – 2009. – № 2. – P. 93-103.
15. Zarqa, Ali. How to Diagnose Exercise Induced Asthma? [Text] / Ali Zarqa // Asian Journal of Sports Medicine. – 2011. – № 2. – P. 63-67.