УДК: 616.248-036-053.2:612.017.1

СТАН ГУМОРАЛЬНОЇ ТА КЛІТИННОЇ ЛАНОК ІМУНІТЕТУ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ, ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ

О. І. Сміян, *д-р мед. наук, професор;*
В. О. Курганська, *аспірант;*
О. П. Мощич*, *д-р мед. наук, професор;*
С. М. Товчигречко**, *лікар-алерголог,*
Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми;
**Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.І. Шупика, м. Харків;*
***Сумська обласна дитяча клінічна лікарня, м. Суми*

У статті викладені результати дослідження особливостей стану імунологічного статусу дітей, хворих на бронхіальну астму різних ступенів тяжкості, на основі вивчення клітинної та гуморальної ланок імунітету. Ці дослідження проведені у 86 дітей віком від 7 до 18 років. Групу порівняння склали 20 умовно здорових дітей відповідного віку та статі. Був встановлений виражений дисбаланс імунологічних показників як клітинної, так і гуморальної ланки імунітету. В міру загасання запального процесу і зменшення клінічних проявів астми імунологічні показники мали тенденцію до нормалізації, але повної нормалізації показників імунного статусу не настало. Простежувалася чітка залежність дисбалансу імунологічних порушень від ступеня тяжкості перебігу бронхіальної астми у дітей.

Ключові слова: *бронхіальна астма, імунологічні показники, клітинний імунітет, гуморальний імунітет.*

В статье изложены результаты исследования особенностей состояния иммунологического статуса детей, больных бронхиальной астмой различной степени тяжести, на основе изучения клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Данные исследования проведены у 86 детей в возрасте от 7 до 18 лет. Группу сравнения составили 20 условно здоровых детей соответствующего возраста и пола. Был установлен выраженный дисбаланс иммунологических показателей как клеточного, так и гуморального звена иммунитета. По мере затихания воспалительного процесса и уменьшения клинических проявлений астмы иммунологические показатели имели тенденцию к нормализации, но полной нормализации показателей иммунного статуса не наступало. Прослеживалась четкая зависимость дисбаланса иммунологических нарушений от степени тяжести течения бронхиальной астмы у детей.

Ключевые слова: *бронхиальная астма, иммунологические показатели, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет.*

Незважаючи на значні успіхи, досягнуті за останні десятиріччя у вивченні патогенезу та лікування бронхіальної астми (БА), це захворювання продовжує відрізнятися тяжким перебігом, що нерідко призводить до розвитку інвалідності та смерті. Згідно з новою концепцією патогенезу БА, що базується на розвитку алергічного запалення, велике значення у збільшенні частоти захворюваності та розвитку більш тяжкого перебігу астми мають порушення з боку імунної системи [1]. Тривалий запальний процес може призвести до незворотних морфологічних змін, порушення мікроциркуляції та розвитку склеротичних змін у стінці бронхів, що змінює місцевий проти інфекційний імунітет [2]. Застосування як місцевої протизапальної терапії, так і призначення системних глюкокортикостероїдів (ГКС) може спричинити дисбаланс імунологічних показників та розвиток вторинної імунної недостатності [5].

Більшість дослідників відносять БА до алергічних захворювань, в основі яких лежать складні імунологічні механізми [3, 4]. Відомо, що імунна система здійснює свої функції через антитілоопосередковані (гуморальний імунітет) та клітинно-опосередковані (клітинний імунітет) реакції, що не є зовсім правомірним, оскільки

імунна відповідь – єдиний процес, який включає різні клітинні елементи залежно від виду антигену за обов'язкової участі специфічних антитіл та інших гуморальних чинників [4]. Тому питання вивчення імунних чинників у дітей, хворих на бронхіальну астму, залишається актуальним і потребує подальших досліджень.

Метою роботи було дослідження особливостей стану імунологічного статусу дітей, хворих на бронхіальну астму різних ступенів тяжкості, на основі вивчення клітинної та гуморальної ланок імунітету.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під наглядом перебувало 86 дітей віком від 7 до 18 років. Усі діти були поділені на групи таким чином: I групу склало 29 дітей, хворих на бронхіальну астму I ступеня тяжкості (інтермітуюча бронхіальна астма); до II групи ввійшло 29 дітей, хворих на бронхіальну астму II ступеня тяжкості (легка персистувальна бронхіальна астма); III групу сформовано з 28 дітей, які страждають на бронхіальну астму III ступеня (персистувальна бронхіальна астма середнього ступеня тяжкості); IV групу склали 20 умовно здорових дітей віком від 7 до 18 років (група порівняння). Дослідження проводили двічі: в період загострення захворювання (1–2-й день госпіталізації до стаціонару) та в період ремісії після проведення стандартної терапії.

Визначення Т- і В-лімфоцитів та їх субпопуляцій відбувалося за допомогою реакції розеткоутворення з еритроцитами. Крім того, мало місце визначення загальної кількості лейкоцитів (10^{9}/л) та відносної кількості лімфоцитів (%) у периферичній крові.

Вміст імуноглобулінів класів A, M, G та E у сироватці крові визначали за загальноприйнятим методом радіальної імунодифузії в агарі за Mancini G. et al. (1965 р.).

Отримані результати імунологічних показників хворих дітей порівнювали з такими у здорових дітей з метою виявлення ступеня порушень імунного гомеостазу.

Статистична обробка матеріалу включала визначення середнього арифметичного (M), похибки середньої (m). Показник достовірності розбіжностей (p) визначався за допомогою значення критерію (t) Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз отриманих результатів дослідження імунологічного статусу незалежно від віку, тяжкості перебігу БА у дітей показав, що у хворих на астму в період загострення на фоні відносно нормальної загальної кількості лейкоцитів відмічалися помітне збільшення абсолютної кількості лімфоцитів периферичної крові ($p<0,001$), значне зменшення відносної кількості Т-лімфоцитів, концентрації Т-хелперів, натуральних кілерів ($p<0,001$) і В-лімфоцитів, зростання рівня цитотоксичних лімфоцитів ($p<0,001$). Достовірно знижувався показник співвідношення Т-хелперів та цитотоксичних лімфоцитів, що свідчить про супресію показників клітинного імунітету. У свою чергу гуморальна ланка реагувала достовірним збільшенням рівня імуноглобулінів M, G та E ($p<0,001$) при одночасному зниженні показника імуноглобуліну A (табл. 1 і табл. 2).

Дослідження імунологічного статусу, проведені в динаміці перебігу захворювання (після проведеної стандартної базисної терапії), показали, що імунологічні показники у дітей із БА в період стабільного покращання стану були відмінними від імунологічних показників у дітей в періоді загострення захворювання, оскільки вони мали тенденцію до відновлення, але їх величини не досягали показників здорових дітей. Отже, в періоді ремісії астми зберігалися супресивна реакція клітинної ланки імунітету та дисбаланс гуморальної ланки з пріоритетною тенденцією до підвищення рівня імуноглобулінів M, G та E з паралельним зниженням показника імуноглобуліну A ($p<0,001$).

Отримані результати досліджень можуть свідчити про значні зміни в імунній системі дітей, які страждають на бронхіальну астму, як у клітинній, так і в гуморальній ланках. Після проведеної комплексної терапії не було відмічено чіткої

залежності між покращанням клінічних проявів бронхіальної астми і нормалізацією імунологічних порушень. При задовільному стані дитини і практичній відсутності клінічних проявів захворювання імунологічні порушення залишалися досить суттєвими, що обумовлює необхідність більш детального нагляду за дітьми з БА в амбулаторних умовах та розроблення індивідуального плану профілактичних заходів і відповідного лікування.

Нами також були проаналізовані зміни імунологічних показників у дітей із бронхіальною астмою залежно від ступеня тяжкості (табл. 3 та табл. 4).

Таблиця 1 – Динаміка показників клітинної ланки імунітету у дітей із бронхіальною астмою

Показник імунограми	Група порівняння (7 – 18 років), n =20	Діти з БА до лікування (7 – 18 років), n=86	Діти з БА після лікування (7 – 18 років), n=86	Достовірність розбіжностей p <		
	1	2	3	1–2	1–3	2–3
Лейкоцити, 10^9/л	4,92±0,11	5,67±0,13	5,43±0,12	p<0,001	p<0,01	p>0,05
Лімфоцити, %	29,14±1,16	42,01±0,97	39,18±0,78	p<0,001	p<0,001	p>0,05
Т-лімфоцити, %	58,52±0,81	46,26±0,81	47,8±0,81	p<0,001	p<0,001	p>0,05
Т-хелпери, %	39,05±0,62	31,24±0,30	32,77±0,39	p<0,001	p<0,001	p<0,01
Цитотоксичні Т-лімфоцити, %	15,09±0,66	20,79±0,34	20,07±0,31	p<0,001	p<0,001	p>0,05
Співвідношення Тх/Тс	2,7±0,05	1,65±0,03	1,74±0,03	p<0,001	p<0,001	p<0,05
NK-клітини, %	18,25±0,46	14,15±0,38	15,01±0,35	p<0,001	p<0,001	p>0,05

Таблиця 2 – Динаміка показників гуморальної ланки імунітету у дітей із бронхіальною астмою

Показник імунограми	Група порівняння (7 – 18 років), n =20	Діти з БА до лікування (7 – 18 років), n=86	Діти з БА після лікування (7 – 18 років), n=86	Достовірність розбіжностей p <		
	1	2	3	1–2	1–3	2–3
В-лімфоцити, %	25,7±0,25	21,67±0,24	22,41±0,23	p<0,001	p<0,001	p>0,05
IgM, г/л	0,81±0,03	1,23±0,02	1,13±0,02	p<0,001	p<0,001	p<0,001
IgG, г/л	8,25±0,19	10,79±0,24	10,41±0,25	p<0,001	p<0,01	p>0,05
IgA, г/л	1,69±0,09	1,06±0,03	1,18±0,03	p<0,001	p<0,001	p<0,01
IgE, г/л	51,1±4,98	500,4±25,01	202,8±9,93	p<0,001	p<0,001	p<0,001

Таблиця 3 – Динаміка показників клітинної ланки імунного статусу у дітей із бронхіальною астмою залежно від ступеня тяжкості захворювання

Показник імунограми	Група порівняння (7 – 18 років), n =20	Інтермітуюча БА (до лікування), n=28	Інтермітуюча БА (після лікування), n=28	Персистувальна БА легкого ступеня (до лікування), n=28	Персистувальна БА легкого ступеня (після лікування), n=28	Персистувальна БА середнього ступеня (до лікування), n=27	Персистувальна БА середнього ступеня (до лікування), n=27
Лейкоцити, 10^9/л	4,92±0,11	5,23±0,16; p_{1-2}>0,05	5,04±0,14; p_{1-3}>0,05, p_{2-3}>0,05	6,28±0,24; p_{1-4}<0,001, p_{2-4}<0,001	5,89±0,23; p_{1-5}<0,001, p_{3-5}<0,001, p_{4-5}>0,05	5,48±0,20; p_{1-6}<0,05, p_{2-6}>0,05, p_{4-6}<0,05	5,38±0,21; p_{1-7}>0,05, p_{3-7}>0,05, p_{5-7}>0,05, p_{6-7}>0,05
Лімфоцити, %	29,14±1,16	37,04±1,17; p_{1-2}>0,05	36,96±1,21; p_{1-3}<0,001, p_{2-3}>0,05	41,04±1,48; p_{1-4}<0,001, p_{2-4}<0,05	37,63±1,35; p_{1-5}<0,001, p_{3-5}>0,05, p_{4-5}>0,05	48,15±1,63; p_{1-6}<0,001, p_{2-6}<0,001, p_{4-6}<0,001	43,04±1,27; p_{1-7}<0,001, p_{3-7}<0,01, p_{5-7}<0,01, p_{6-7}<0,05
Т-лімфоцити ,%	58,52±0,81	50,11±1,19; p_{1-2}<0,001	52,15±1,16; p_{1-3}<0,001, p_{2-3}>0,05	48,22±1,11; p_{1-4}<0,001, p_{2-4}<0,05	48,93±1,13; p_{1-5}<0,001, p_{3-5}>0,05, p_{4-5}>0,05	40,4±1,15; p_{1-6}<0,001, p_{2-6}<0,001, p_{4-6}<0,001	42,12±1,17; p_{1-7}<0,001, p_{3-7}<0,001, p_{5-7}<0,001, p_{6-7}>0,05
Т-хелпери, %	39,05±0,62	31,82±0,71; p_{1-2}<0,001	33,79±0,69; p_{1-3}<0,001, p_{2-3}>0,05	31,17±0,69; p_{1-4}<0,001, p_{2-4}<0,05	33,14±0,64; p_{1-5}<0,001, p_{3-5}>0,05, p_{4-5}<0,05	30,43±0,67; p_{1-6}<0,001, p_{2-6}<0,001, p_{4-6}<0,001	31,42±0,65; p_{1-7}<0,001, p_{3-7}<0,05, p_{5-7}>0,05, p_{6-7}>0,05
Цитотоксичні Т-лімфоцити, %	15,09±0,66	19,14±0,52; p_{1-2}<0,001	19,03±0,49; p_{1-3}<0,001, p_{2-3}>0,05	20,21±0,51; p_{1-4}<0,001, p_{2-4}<0,05	19,76±0,46; p_{1-5}<0,001, p_{3-5}>0,05, p_{4-5}>0,05	23,18±0,46; p_{1-6}<0,001, p_{2-6}<0,001, p_{4-6}<0,001	21,41±0,55; p_{1-7}<0,001, p_{3-7}<0,001, p_{5-7}<0,05. p_{6-7}<0,05
Співвідношення Тх/Тс	2,7±0,05	1,74±0,05; p_{1-2}<0,001	1,82±0,06; p_{1-3}<0,001, p_{2-3}>0,05	1,67±0,06; p_{1-4}<0,001, p_{2-4}>0,05	1,82±0,06; p_{1-5}<0,001, p_{3-5}>0,05, p_{4-5}>0,05	1,52±0,05; p_{1-6}<0,001, p_{2-6}<0,01, p_{4-6}>0,05	1,58±0,05 p_{1-7}<0,001, p_{3-7}<0,01, p_{5-7}<0,01. p_{6-7}>0,05
NK-клітини, %	18,25±0,46	16,32±0,57; p_{1-2}<0,05	16,69±0,48; p_{1-3}<0,05, p_{2-3}>0,05	15,45±0,47; p_{1-4}<0,001, p_{2-4}>0,05	16,10±0,51; p_{1-5}<0,01, p_{3-5}>0,05, p_{4-5}>0,05	10,54±0,34; p_{1-6}<0,001, p_{2-6}<0,001, p_{4-6}<0,001	12,14±0,41; p_{1-7}<0,001. p_{3-7}<0,001, p_{5-7}<0,001, p_{6-7}<0,01

Таблиця 4 – Динаміка показників гуморальної ланки імунного статусу у дітей із бронхіальною астмою залежно від ступеня тяжкості захворювання

Показник імунограми	Група порівняння (7 – 18 років), n =20	Інтермітуюча БА (до лікування)	Інтермітувальна БА (після лікування)	Персистувальна БА легкого ступеня (до лікування)	Персистувальна БА легкого ступеня (після лікування)	Персистувальна БА середнього ступеня (до лікування)	Персистувальна БА середнього ступеня (до лікування)
В-лімфоцити, %	25,7±0,25	23,36±0,32; p_{1-2}<0,001	24,1±0,29; p_{1-3}<0,001, p_{2-3}>0,05	21,14±0,36; p_{1-4}<0,001, p_{2-4}<0,001	21,82±0,36; p_{1-5}<0,01, p_{3-5}>0,05, p_{4-5}>0,05	20,43±0,37; p_{1-6}<0,001, p_{2-6}<0,001, p_{4-6}>0,05	21,21±0,36; p_{1-7}<0,001, p_{3-7}<0,001, p_{5-7}>0,05, p_{6-7}>0,05
IgM, г/л	0,81±0,03	1,16±0,04; p_{1-2}<0,001	1,08±0,01; p_{1-3}<0,001, p_{2-3}>0,05	1,17±0,04; p_{1-4}<0,001, p_{2-4}>0,05	1,05±0,03; p_{1-5}<0,001, p_{3-5}>0,05, p_{4-5}<0,05	1,34±0,04; p_{1-6}<0,001, p_{2-6}<0,01, p_{4-6}<0,001	1,26±0,03; p_{1-7}<0,001, p_{3-7}<0,001, p_{5-7}<0,001, p_{6-7}>0,05
IgG, г/л	8,25±0,19	8,8±0,19; p_{1-2}<0,01	8,54±0,16; p_{1-3}>0,05, p_{2-3}>0,05	10,5±0,21; p_{1-4}<0,001, p_{2-4}<0,001	9,61±0,17; p_{1-5}<0,001, p_{3-5}<0,001, p_{4-5}<0,01	13,21±0,32; p_{1-6}<0,001, p_{2-6}<0,01, p_{4-6}<0,001	13,12±0,32; p_{1-7}<0,001, p_{3-7}<0,001, p_{5-7}<0,001, p_{6-7}>0,05
IgA, г/л	1,69±0,09	1,24±0,07; p_{1-2}<0,001	1,33±0,06; p_{1-3}<0,01, p_{2-3}>0,05	1,09±0,05; p_{1-4}<0,001, p_{2-4}>0,05	1,16±0,05; p_{1-5}<0,001, p_{3-5}<0,05, p_{4-5}>0,05	0,85±0,03; p_{1-6}<0,001, p_{2-6}<0,001, p_{4-6}<0,001	1,03±0,05; p_{1-7}<0,001, p_{3-7}<0,001, p_{5-7}>0,05, p_{6-7}<0,01
IgE, г/л	51,1±4,98	263,6±12,86; p_{1-2}<0,001	133,6±10,9; p_{1-3}<0,001, p_{2-3}<0,001	530,3±32,5; p_{1-4}<0,001, p_{2-4}<0,001	181,4±13,1; p_{1-5}<0,001, p_{3-5}<0,01, p_{4-5}<0,001	712,8±30,6; p_{1-6}<0,001, p_{2-6}<0,001, p_{4-6}<0,001	296,5±11,3; p_{1-7}<0,001, p_{3-7}<0,001, p_{5-7}<0,001, p_{6-7}<0,001

Таким чином, імунологічний статус дітей у періоді загострення бронхіальної астми при різних ступенях її тяжкості характеризувався відповідними порушеннями імунологічних показників. Слід відмітити, що ступінь дисбалансу вивчених показників прямо залежав від ступеня тяжкості перебігу захворювання. Так, у дітей із легкою персистувальною бронхіальною астмою були виявлені більш значні зміни порівняно з дітьми, які страждали на інтермітуючу астму. У цій групі дітей встановлено зменшення рівня Т-лімфоцитів і Т-хелперів, але з паралельним підвищенням цитотоксичних Т-лімфоцитів та відповідним зрушенням індексу співвідношення Т-хелперів/Т-супресорів ($p<0,001$). У гуморальній ланці у цих пацієнтів найбільш достовірно підвищувались імуноглобуліни G та E зі значним зниженням імуноглобуліну A ($p<0,001$). Хворі на середню персистувальну астму мали більш суттєві зміни в клітинній та гуморальній ланці імунітету, які включали також достовірне зниження NK-клітин ($p<0,001$) та підвищення рівня імуноглобуліну M ($p<0,001$) порівняно з менш тяжкими ступенями астми. У періоді стабільного клінічного покращання стану у дітей, хворих на бронхіальну астму різних ступенів, показники імунітету більшою мірою наближалися до норми, але повної їх нормалізації не спостерігалося.

Отже, необхідно зазначити, що у дітей із бронхіальною астмою мають місце порушення показників як Т-клітинної, так і В-клітинної та гуморальної ланок імунітету в періоді загострення захворювання. На фоні лікування спостерігалася тенденція до нормалізації цих показників, але повного їх відновлення при виписуванні дітей зі стаціонару не відбувалося.

Таким чином, виявлені зміни в показниках імунологічного статусу у дітей з астмою, вірогідніше за все, мають хронічний характер. У періоді загострення захворювання дисбаланс імунологічних показників був більш виражений. Такі порушення обумовлені недостатнім формуванням імунологічної відповіді внаслідок зменшення активності першої лінії імунологічного захисту (зниження експресії Т-хелперів). Підвищений рівень IgG, можливо, є характерним для рецидивної астми, у той час як зниження рівня IgA може бути одним із проявів алергічного запалення, а значне підвищення IgE вказує на атопічну природу бронхіальної астми.

Більш виражені порушення імунної системи при середньому персистувальному перебігу бронхіальної астми можуть свідчити про певну залежність впливу тяжкості запального процесу від їх глибини.

ВИСНОВКИ

1. У дітей, хворих на бронхіальну астму, встановлений виражений дисбаланс імунологічних показників як клітинної, так і гуморальної ланки імунітету. Виявлені порушення імунологічного статусу у дітей в періоді загострення бронхіальної астми характеризувались як змінами гуморальної ланки імунітету, що проявлялися зниженням рівня В-лімфоцитів та IgA і підвищенням IgM, IgG та IgE, так і значними порушеннями клітинної ланки зі значним достовірним зниженням Т-лімфоцитів, Т-хелперів, NK-клітин, співвідношення Т-хелперів / Т-супресорів та підвищенням рівня цитотоксичних Т-лімфоцитів.
2. У міру загасання запального процесу і зменшення клінічних проявів астми імунологічні показники мали тенденцію до нормалізації, але повної нормалізації показників імунного статусу не настало.
3. Виявлена чітка залежність дисбалансу імунологічних порушень від ступеня тяжкості перебігу бронхіальної астми у дітей. Так, найменші зміни імунологічних показників спостерігались у дітей із інтермітуючою астмою, а найбільш значні – у хворих із персистувальною астмою середнього ступеня.
4. Отримані результати досліджень можуть свідчити про те, що немає чіткої залежності між покращанням клінічних проявів астми при досягненні ремісії і нормалізацією імунологічних порушень. При задовільному стані дитини і практичній відсутності клінічних проявів захворювання імунологічні порушення залишаються

досить суттєвими, що обумовлює необхідність більш ретельного нагляду за дітьми з БА в амбулаторних умовах та розроблення індивідуального плану профілактичних заходів.

Перспективи подальших досліджень: перспективним є подальше більш поглиблене вивчення імунологічних показників як клітинної, так і гуморальної ланки імунітету дітей, хворих на бронхіальну астму.

SUMMARY

In the article presented results of study of the immunological status of children with asthma of different severity based on the study of cellular and humoral links of immunity. Determination of trace elements performed in 86 children aged 7 to 18 years. Comparison group was 20 conditionally healthy children of appropriate age and gender. Was installed pronounced imbalance immunological parameters as cellular and humoral immunity.As calming down inflammation and reduce the clinical manifestations of asthma immunological parameters tended to normalize, but complete normalization of the immune status there was no.Proslidkovuvalas clear imbalance of immune disorders dependence on the degree of severity of asthma in children.

Key words: *asthma, immunological parameters, cellular immunity, humoral immunity.*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Драник. – К. : Полиграф плюс, 2006. – 481 с.
2. Ортеменка Є. П. Діагностична цінність імунологічних маркерів крові та показників гіперсприйнятливості бронхів для верифікації типу запалення дихальних шляхів у школярів, хворих на бронхіальну астму / Є. П. Ортеменка // Современная педиатрия. - 2009. – № 3(25). – С. 25–28.
3. Чернушенко Е. Ф. Иммунные механизмы развития бронхиальной астмы / Е. Ф. Чернушенко // Клиническая иммунология, аллергология, инфектология. – 2008. – № 4 (15). – С. 25–27.
4. Чернушенко Е. Ф. Иммунология бронхиальной астмы / Е. Ф. Чернушенко // Укр. пульмон. журнал – 2000. – № 2, дополнение. – С. 19–21.
5. Robert F., Lemanske Jr., William W. Busse Asthma: Clinical expression and molecular mechanisms. – 2010 Feb. – Vol. 125, № 2. – P. 95–102.

Надійшла до редакції 7 листопада 2011 р.