

© В.Д. Симулик, 2015

УДК 616.233-002-008.853.2+615.834

В.Д. СИМУЛИК

*Ужгородський національний університет, медичний факультет, кафедра дитячих хвороб з дитячими інфекціями, Ужгород***ФАГОЦИТАРНА АКТИВНІСТЬ ГРАНУЛОЦИТІВ КРОВІ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ, КОТРИ ЛІКУВАЛИСЯ МЕТОДОМ СПЕЛЕОТЕРАПІЇ**

Вивчено в динаміці лікування методом спелеотерапії фагоцитарну активність нейтрофілів периферійної крові у 51 дитини віком 7–14 років, хворих на БА з урахуванням форми, важкості перебігу, давності захворювання. До лікування спостерігалися компенсаторно високі показники фагоцитозу у порівнянні із контролем, які в процесі спелеотерапії вірогідно зменшувались і досягали норми переважно у дітей з atopічною формою бронхіальної астми, невеликими термінами хвороби та легким перебігом.

Ключові слова: діти, бронхіальна астма, морфологія, спелеотерапія

Вступ. Бронхіальна астма (БА) залишається однією з найбільш актуальних медико-соціальних проблем сучасної педіатрії. Це зумовлено, насамперед, значною поширеністю захворювання, частою гіподіагностикою, особливо в дитячому віці, продовженням зростання питомої ваги тяжких форм хвороби [1, 4, 6, 9, 11]. БА на даний час є патологією, до якої постійно прикута увага науковців. Незважаючи на поглиблення уявлень про захворювання, розробку та широке впровадження сучасних методів і схем лікування та реабілітації, рівень контролю над БА продовжує залишатися недостатнім [12].

Результати багаторічного досвіду свідчать, що БА в дітей характеризується хронічним, зазвичай алергічним, запаленням дихальних шляхів, що формує їхню гіперчутливість та основні симптоми захворювання [10, 14, 24, 25, 26]. Розвиток запального процесу в дихальних шляхах хворих на БА визначається дією основних ефекторних клітин, до яких належать еозинофільні та нейтрофільні гранулоцити, функціональна здатність яких забезпечує неспецифічну резистентність організму в умовах патологічного процесу [17, 18, 19, 20].

У низці досліджень описано підвищення показників функціональної активності еозинофілів за наявності atopічної природи [13, 21, 22, 24, 27], тоді як патогенетична роль нейтрофільних гранулоцитів має більш суттєве значення під час розвитку БА інфекційно-алергічного походження, в основі реалізації якої провідним фактором є численні інфекційні чинники [3, 4, 11, 15, 16, 23, 24]. У сучасних літературних джерелах недостатньо висвітлено значення оцінок ступеня метаболічної та функціональної активності нейтрофільних лейкоцитів крові під час розвитку atopічної та неatopічної БА в дитини [4, 5, 6, 12, 25, 28].

Отже, залишається численна кількість невирішених питань, пов'язаних, насамперед, з оцінкою чутливості та специфічності, прогностичної цінності показників змін метаболічної та функціональної активності еозинофільних і нейтрофільних лейкоцитів периферійної крові під час верифікації клінічної форми БА в дитячому віці.

Мета дослідження. Вивчити та проаналізувати вплив мікроклімату Солотвинських солекопалень на показники неспецифічної резистентності організму у дітей, хворих на бронхіальну астму залежно від клінічної форми захворювання, важкості та тривалості перебігу.

Матеріали та методи. Для повноти вивчення морфофункціональних властивостей гранулоцитів крові у дітей з БА, поряд із цитохімічним дослідженням стану інтрацелюлярної активності ферментів мікробіцидної системи клітин, доцільним було дослідження їх фагоцитарної активності. Фагоцитарна активність нейтрофілів периферійної крові вивчалася в динаміці – до та після проведеного курсу спелеотерапії у 51 дитини віком 7–14 років, хворих на БА з урахуванням форми, важкості перебігу, давності захворювання. Визначалися такі показники фагоцитозу: фагоцитарний показник (ФП), фагоцитарний індекс (ФІ) та фагоцитарне число (ФЧ), які відображали переважно поглинальну фазу процесу фагоцитозу. Вказані обстеження проведені згідно з методикою Е.Ф. Чернушенко і Л.С. Когосової (1978) з використанням тест-мікробу (штам стафілококу №9). В роботі нами використані контрольні дані показників фагоцитарної активності нейтрофілів крові з досліджень А.А. Петросян і Л.К. Катосової (1987).

Результати досліджень були оброблені методом варіаційної статистики з врахуванням середніх величин показників (М), стандартної

похибки ($\pm m$) та середньоквадратичного відхилення (δ) згідно з методом К.В. Монцевичюте-Эрингене (1964). Вірогідність розбіжностей середніх величин (P) визначали за допомогою критерію Стьюдента. Розбіжності вважалися вірогідними при $p < 0,05$. Кореляційний аналіз було проведено згідно з методом М.Н. Лакіна (1989).

Спостереження проводилися в спелеостанціонарі дитячого відділення Республіканської алергологічної лікарні селища Солотвино Закарпатської області, куди надходили хворі діти з різних областей України. Досконально вивчалися анамнестичні і катamnестичні дані перебігу захворювання у обстежуваних, які включали виявлення фактора успадкування БА, акушерсько-гінекологічні ускладнення з боку дітей у періоді вагітності матері, характеру вигодовування, наявності проявів алергізації організму дітей (діатези). Враховувалася частота респіраторних (ГРВІ, гострий бронхіт, гостра пневмонія) захворювань тощо.

Результати досліджень та їх обговорення. Серед обстежуваних дітей atopічна бронхіальна астма (АБА) була у 25 (49%), інфекційно-алергічна (І-АБА) – у 15 (29,4%) та змішана (ЗБА) – у 11 (21,6%). Легкий перебіг БА відзначався у 3 (5,9%) хворих, середньоважкий – у 42 (82,3%) і важкий перебіг захворювання – у 6 (11,8%). За давністю захворювання БА обстежувані розподілилися так: 1–3 роки БА мали 6 (11,8%) дітей, 4–6 років – 22 (43%) та більше 7 років – 23 (45,2%).

Дослідженнями встановлено, що у дітей, хворих на БА, в міжпадовому періоді хвороби при поступленні на лікування в спелеостанціонар спостерігалися значно вищі показники параметрів поглинальної функції нейтрофілів, ніж у здорових дітей. Так, у хворих дітей ФП нейтрофілів периферійної крові становив $59,6 \pm 2,7\%$ проти $34,4 \pm 3,5\%$ – у здорових ($p < 0,001$), ФІ-4, $1 \pm 0,2$ проти $1,4 \pm 0,2$ ($p < 0,001$) та ФЧ-6, $9 \pm 0,3$ проти $3,7 \pm 0,3$ ($p < 0,001$).

Подібна функціональна характеристика нейтрофільних гранулоцитів на фоні низьких показників їх ферментних систем відображала напруження клітинних факторів імунологічної резистентності організму та активацію аутоімунних механізмів патогенезу захворювання.

Після проведеного курсу лікування з використанням специфічних умов сольової шахти спостерігалася вірогідне зменшення ряду показників поглинальної активності нейтрофілів.

Так, параметр ФП зменшився до $49,3 \pm 3,7\%$ ($p < 0,05$), а ФЧ – до $3,4 \pm 0,4$ ($p < 0,01$), рівень яких після лікування залишався вірогідно ($p < 0,01$) вищим у 2–2,5 разу, ніж у здорових дітей.

Очевидно, перебування дітей, хворих на БА, в асептичних умовах сольової шахти в цілому призводило до зменшення антигенного навантаження на імунну систему організму, що відобразилося на зниженні поглинальної активності фагоцитів.

Дослідження функціональної активності нейтрофілів крові у дітей із різними клінічними формами БА до лікування виявили з високим ступенем вірогідності вищі показники фагоцитозу у всіх групах дітей порівняно з контролем. При цьому, серед хворих І-АБА ФІ нейтрофілів до лікування вірогідно перевищував аналогічні показники у дітей, хворих на АБА і ЗБА. При проведенні спелеотерапії у дітей спостерігалася тенденція до зниження показників фагоцитарної активності нейтрофілів крові при всіх формах БА. Разом з тим, при АБА після лікування більшість показників фагоцитозу (ФП, ФЧ) нормалізувалися, при ЗБА і І-АБА – залишалися вірогідно вищими, ніж у дітей контрольної групи (табл. 1).

Вивчення активності фагоцитозу при різних ступенях важкості перебігу БА у дітей до лікування свідчили, що його рівень був у 2–3 рази вірогідно вищим, ніж у здорових дітей. В процесі спелеотерапії у дітей із середньою важкістю БА вірогідно зменшувався ФП – з $58,7 \pm 2,8\%$ до $43,4 \pm 4,2\%$ ($p < 0,01$), ФІ та ФЧ – з $7,0 \pm 0,4$ до $4,9 \pm 0,4$ ($p < 0,01$). При важкому перебігу БА показники фагоцитарної активності нейтрофілів не змінювалися і залишалися, як і до лікування, вірогідно вищими від контролю.

Незалежно від термінів давності захворювання БА значення фагоцитарної активності нейтрофілів перевищували контрольні у 2–3 рази. Поряд з цим, у хворих із давністю захворювання 7–10 років ФП вірогідно ($p < 0,001$) перевищував аналогічний показник дітей з давністю захворювання БА 1–3 роки. В процесі спелеотерапії значення фагоцитарної активності нейтрофілів крові вірогідно знижувалися ($p < 0,001$) і практично досягали рівня контролю у групі обстежуваних із давністю хвороби 1–3 роки. У дітей з термінами захворювання БА понад 4-х років показники фагоцитарної активності нейтрофілів залишалися вищими, ніж у здорових дітей ($p < 0,01$) (табл. 2).

Таблиця 1

Динаміка показників фагоцитарної активності нейтрофілів крові у дітей, хворих на різні форми бронхіальної астми, під впливом спелеотерапії (M±m)

Показники	Здорові діти n=11	Форма бронхіальної астми											
		Атопічна				Змішана				Інф.-алергічна			
		Поступ. n=24	Випис. n=24	Р	Випис. N=10	Поступ. n=10	Випис. N=10	Р	Поступ. n=11	Випис. n=11	Р	Р	
ФП (%)	34,3± 3,5	56,8± 3,66	43,8± 5,28	р1<0,001 р2<0,1 р3<0,2	56,0± 6,41	50,8± 6,25	р1<0,02 р2<0,6 р3<0,05	68,1± 5,61	58,8± 8,38	р1<0,001 р2<0,4 р3<0,05	р4<0,9 р5<0,5 р6<0,02	р7<0,2 р8<0,2 р9<0,6	
ФІ	1,42± 0,18	3,63± 0,3	3,02± 0,69	р<0,001 р2<0,5 р3<0,05	3,66± 0,42	3,32± 0,75	р1<0,001 р2<0,7 р3<0,05	5,66± 0,55	4,08± 0,91	р1<0,001 р2<0,2 р3<0,02	р4<0,9 р5<0,9 р6<0,01	р7<0,4 р8<0,01 р9<0,6	
ФЧ	3,76± 0,33	6,33± 0,34	5,21± 0,65	р1<0,001 р2<0,2 р3<0,1	6,63± 0,57	5,8± 0,7	р1<0,01 р2<0,4 р3<0,05	8,49± 0,81	5,86± 0,86	р1<0,001 р2<0,05 р3<0,05	р4<0,9 р5<0,6 р6<0,05	р7<0,6 р8<0,1 р9<0,9	

р вираховано в порівнянні:

- р1 – здорові – при поступленні
 р2 – при вступі – при виписці
 р3 – здорові – при виписці
 р4 - атопічна – змішана при поступленні
 р5 – атопічна – змішана при виписці
 р6 – атопічна-інфекційно-алергічна при поступленні
 р7 – атопічна-інфекційно-алергічна при виписці
 р8 – змішана – інфекційно-алергічна – при поступленні
 р9 – змішана – інфекційно-алергічна при виписці

Таблиця 2

Динаміка показників фагоцитарної активності нейтрофілів крові у дітей, хворих на різні форми з різними термінами бронхіальної астми, під впливом спелеотерапії (M±m)

Показники	Здорові діти n=11	Термін захворювання бронхіальною астмою (в роках)											
		1-3 роки		4-6 років		7-10 років		P	P	P	P	P	P
		Поступ. n=24	Випис. n=24	Поступ. n=10	Випис. N=10	Поступ. n=11	Випис. n=11						
ФП (%)	34,3± 3,5	54,7± 5,43	23,6± 2,31	60,4± 6,41	55,8± 5,79	60,4± 4,39	49,2± 5,55	p1<0,001 p2<0,001 p3<0,01	p1<0,001 p2<0,2 p3<0,05	p4<0,5 p5<0,001 p6<0,001	p7<0,001 p8<0,9 p9<0,5		
	1,42± 0,18	3,43± 0,34	0,82± 0,15	4,23± 0,37	4,06± 0,75	4,35± 0,46	3,3± 0,66	p1<0,001 p2<0,001 p3<0,05	p1<0,001 p2<0,3 p3<0,02	p4<0,2 p5<0,001 p6<0,2	p7<0,01 p8<0,9 p9<0,5		
ФІ	3,76± 0,33	6423± 0,72	3,35± 0,27	7,25± 0,65	6,08± 0,7	6,88± 0,41	5,47± 0,63	p1<0,001 p2<0,01 p3<0,4	p1<0,001 p2<0,1 p3<0,5	p4<0,4 p5<0,01 p6<0,06	p7<0,01 p8<0,7 p9<0,6		

p вираховувано в порівнянні:

p1 – здорові – при поступленні
p2 – при вступі – при виписці
p3 – здорові – при виписці
p4 – 1-3 роки – 4-6 років при поступленні
p5 – 1-3 роки – 4-6 років при виписці

p6 – 1-3 роки 7-10 років при поступленні
p7 – 1-3 роки 7-10 років при виписці
p8 – 4-6 років – 7-10 років – при поступленні
p9 – 4-6 років – 7-10 років при виписці

Висновки. 1. Таким чином, як показали результати досліджень фагоцитарної активності нейтрофілів периферійної крові у дітей, хворих на БА при різних формах, важкості, тривалості перебігу захворювання, до лікування її показники перевищували у 2–3 рази аналогічні у здорових дітей.

2. В процесі лікування методом спелеотерапії спостерігалася нормалізація показників фагоцитарної активності нейтрофілів крові у дітей переважно з АБА, терміном захворювання 1–3 роки та середньоважким перебігом. У інших випадках простежувалася лише тенденція до їх зменшення.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Балаболкин И.И. Ранняя диагностика и профилактика респираторной аллергии у детей / И.И. Балаболкин // Аллергология и иммунология в педиатрии. — 2004. — №1. — С.28—32.
2. Ефимова Л.К. Эффективность реабилитации детей, больных бронхиальной астмой, методом спелеотерапии / Л.К. Ефимова, И.С. Лемко // Тез. Междунар. симп. по спелеотерапии. — Солотвино (Украина), 1993. — С. 38—39.
3. Заболотнов В.А. Функциональная активность нейтрофилов и содержание лейкотриена В4 в динамике беременности на фоне хронических обструктивных заболеваний легких / В.А. Заболотнов // Укр. пульмонол. журн. — 2000. — № 2. — С. 48—49.
4. Иванова Л.А. Показники гіперсприйнятливості бронхів при різних фенотипах бронхіальної астми / Л.А. Иванова // Матер. наук.-практ. конф. «Сучасні проблеми діагностики та лікування бронхіальної астми» (м. Київ, 2010) // Астма та алергія. — 2010. — № 1—2. — С. 89—90.
5. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. — М.: Медпресс-информ, 2004. — 911 с.
6. Кухтинова Н.В. Фенотип неатопической астмы у детей / Н.В. Кухтинова [и др.] // Сб. тр. XIX Нац. Конгресса по болезням органов дыхания. — М., 2009. — С. 80.
7. Лакин Г.Ф. Биометрия. — М., 1980. — 280с.
8. Минцевичюте-Эрингене Е.В. Упрощенные математико-статистические методы в медицинской исследовательской работе / Е.В. Минцевичюте-Эрингене // Пат. физиол. и экспер. терап. — 1964. — № 4. — С. 71—78.
9. Охотникова Е.Н. Бронхиальная астма у детей в Украине: на пути к мировым стандартам диагностики и контроля заболевания / Е.Н. Охотникова // Здоров'я України. — 2007. — № 5. — С. 47.
10. 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.
11. Нестеренко З.В. Современные клинические особенности бронхиальной астмы у детей / З.В. Нестеренко // Астма та алергія. — 2010. — № 1—2. — С. 39—41.
12. Нестеренко З.В. Фенотипические варианты бронхиальной астмы у детей / З.В. Нестеренко // Астма та алергія. — 2010. — № 3—4. — С. 33—36.
13. Сойджодах Р. Характеристика системного и местного иммунитета у детей, больных бронхиальной астмой в период ремиссии : дис. ... канд. мед. наук / Р. Сойджодах. — М., 2000. — 131 с.
14. Учитель И.Я. Макрофаги в иммунитете. — М., 1978. — С. 24—31, 39—41.
15. Фещенко Ю.И. Бронхиальная астма: современные возможности диагностики и пути достижения контроля / Ю.И. Фещенко, Л.А. Яшина // Здоров'я України. — 2010. — № 2 (червень). — С. 18—20.
16. Чернышова О.Е. Современные представления о патогенезе бронхиальной астмы / О.Е. Чернышова, Е.И. Юлиш // Современная педиатрия. — 2010. — № 2 (30). — С. 67—71.
17. Чоп'як В.В. Клініко-імунологічні особливості хворих на бронхіальну астму з еозинофілією та без неї / В.В. Чоп'як, Х.О. Ліщук-Якимович, Р.М. Пукаляк // Астма та алергія. — 2011. — № 1. — С. 11—16.
18. Швыдченко И.Н. Цитокинсекретирующая функция нейтрофильных гранулоцитов / И.Н. Швыдченко, И.В. Нестерова, Е.Ю. Синельникова // Иммунология. — 2005. — № 1. — С. 31—34.
19. Яшина Л.А. Астма-контроль – пути достижения / Л.А. Яшина // Укр. пульмонол. журн. — 2003. — № 2. — С. 13—18.
20. Baggiolini M. Interleukin 8 and related chemotactic cytokines: C-X-C and C-C chemokines / M. Baggiolini, B. Dewald, B. Moser // Adv. Immunol. — 1994. — Vol. 55. — P. 97—179.
21. Kim C.K. Increases in airway eosinophilia and a Th1 cytokine during the chronic asymptomatic phase of asthma / C.K. Kim, J. Choi, H. Kita [et al.] // Respir. Med. — 2010. — Vol. 104, № 10. — P. 1436—1443.
22. Kowalski M.L. Clinical and immunological determinants of severe/refractory asthma (SRA): association with Staphylococcal superantigen-specific IgE antibodies / M.L. Kowalski, M. Cieslak, J.B. Makowska [et al.] // Allergy. — 2011. — Vol. 66, № 1. — P. 32—38.
23. Pleshko R.I. Severe asthma and gastroesophageal reflux: morphofunctional mechanisms of interaction / R.I. Pleshko, L.M. Ogorodova, E.A. Gereng // European Respiratory Journal. — 2007. — Vol. 30. — Sup. 51. — P. 137.
24. Regal J.F. Hypersensitivity reactions in the respiratory tract / J.F. Regal, M.K. Selgrade // Comprehensive Toxicology. — 2010. — Chapter 5.20. — P. 375—395.

25. Takisawa R. Epithelial cells as immunoregulators of airway inflammation / R. Takisawa, R. Pawankar, S. Yamagishi [et al.] // *Allergy Clin. Immunol. Int. — J. World Allergy Org.* — 2005. — Vol. 17, № 5. — P. 203—207.
26. Taylor D.R. A new perspective on concepts of asthma severity and control / D.R. Taylor, E.D. Bateman, A.B. Kay [et al.] // *Trends Immunol.* — 2004. — Vol. 25, № 4. — P. 477—482.
27. Trautmann A. T cells and eosinophils cooperate in the induction of bronchial epithelial cell apoptosis in asthma / A. Trautmann, P. Schmid-Gredelmeier, K. Kruger [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2002. — Vol. 109, №2. — P. 329—337.
28. Zheng L. Macrophages, neutrophils and tumor necrosis factor- α expression in bronchiectatic airways in vivo / L. Zheng, I.H. Shum, G.L. Tipoe [et al.] // *Respiratory medicine.* — 2001. — Vol. 95. — P. 792—798.

V.D. SYMULYK

Uzhhorod National University, Faculty Medicine, Department of Pediatrics with Infections Diseases, Uzhhorod

PHAGOCYTIC ACTIVITY OF BLOOD GRANULOCYTES IN CHILDREN WITH ASTHMA TREATED BY SPELEOTHERAPY

Dynamics of phagocytic activity of neutrophils in the peripheral blood of 51 children 7-14 years with bronchial asthma depending on course, duration and form of the disease under the influence of speleotherapy was investigated. Before the treatment high rates of compensatory phagocytosis were recorded compared to control group, in the process of speleotherapy they significantly decreased and reached normal levels mainly in children with atopic form, short duration and mild course of bronchial asthma.

Key words: children, bronchial asthma, phagocytosis, speleotherapy

Стаття надійшла до редакції: 13.10.2014 р.