

УДК 616.248 – 053.2 – 06.616.34 – 008.8.612.017.1

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІКРОЕЛЕМЕНТНОГО, ІМУННОГО ГОМЕОСТАЗУ ТА ПОКАЗНИКІВ СТАНУ МІКРОБІОЦЕНОЗУ КИШЕЧНИКУ ПРИ БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ У ДІТЕЙ

Сміян О. І., Курганська В. О., Січненко П. І., Бинда Т. П.
Романюк О. К., Горбась В. А., Васильєва О. Г.,
Сумський державний університет,
вул. Римського-Корсакова, 2, Суми, Україна, 40007
(отримано 22.10.2013, опубліковано 15.12.2013)*

У 128 дітей із бронхіальною астмою віком від 12 до 18 років проведено визначення впливу кількісного та якісного складу мікрофлори кишечника на стан мінерального обміну та функціонування імунної системи. Простежені кореляційні зв'язки між кількістю представників мікробіоценозу кишечника, досліджуваними біоелементами та показниками імунного статусу.

Виявлено залежність показників імунної системи та мікроелементного складу від порушень у кількості та якості кишкової мікрофлори в організмі дитини, хворої на бронхіальну астму, зокрема, виявлені прямі та зворотні достовірні корелятивні зв'язки середньої сили між клітинною, гуморальною ланками імунної системи, концентрацією мікроелементів у сироватці крові та кількісно-якісним складом мікрофлори кишечника як у періоді загострення хвороби, так і в періоді ремісії, що проявлялося значним дисбалансом імунного та мікроелементного гомеостазів у відповідь на патологічні зміни мікробіоценозу кишечника.

Отримані результати дають підставу розглядати кишковий дисбактеріоз у дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму, як один з ендогенних чинників, що призводить до порушення функції імунної системи, мікроелементного обміну, а саме: одночасне зниження кількості лакто- та біфідобактерій, кишкової палички та зростання колоній умовно-патогенних мікроорганізмів, стафілококів та грибів істинно впливають на зміни в імунній системі та мікроелементному складі, підтримують алергічне запалення в організмі дитини навіть у періоді ремісії, що є досить актуальним та перспективним у плані пошуку нових оптимальних шляхів лікування бронхіальної астми дитячого віку.

Ключові слова: бронхіальна астма, мікробіоценоз кишечника, дисбіоз, імунна система, мікроелементи.

* RAIDEN@ukr.net

Вступ

Мікроекологічна система визначається не лише складом і властивостями асоціацій мікроорганізмів, що заселяють організм дитини, але й цілим комплексом анатомічних, фізіологічних, імунологічних та інших особливостей організму, які підтримують найбільш сприятливе співвідношення між окремими видами мікроорганізмів. У зв'язку із цим мікроекологічні порушення у дітей необхідно розглядати не лише як мікробіологічні зміни, але й як наявність в організмі дитини різних патологічних порушень, що проходять на фоні дисбіозу [1; 2].

Порушення нормального біоценозу товстої кишки, що проявляється патологічною колонізацією, призводить до інтенсивного подразнення мікробними антигенами місцевої

імунної системи, що, у свою чергу, спричиняє розвиток неадекватних імунних реакцій, а також патологічних змін у мінеральному обміні за рахунок порушення всмоктування мікроелементів (МЕ) на цьому етапі [3; 4].

Глибокі зміни в складі кишкового біоценозу, збільшення концентрації нетипової для дитячого організму мікрофлори значно підвищують антигенне навантаження на імунну систему, порушують мікроелементний склад сироватки крові, що збільшує ризик розвитку в дітей різноманітної патології, у тому числі й алергічної, зокрема бронхіальної астми (БА) [5; 6; 7; 8].

У зв'язку з вищезазначеним метою нашого дослідження було визначення впливу кількісного та якісного складу мікрофлори кишечника на стан мінерального обміну та

функціонування імунної системи на підставі проведення аналізу кореляційних зв'язків між кількістю представників мікробіоценозу кишечника, досліджуваними біоелементами та показниками імунного статусу в дітей із бронхіальною астмою.

Матеріали і методи

Дослідження проводили у 128 дітей із бронхіальною астмою віком від 12 до 18 років, які перебували на лікуванні в пульмонологічному відділенні Сумської обласної дитячої клінічної лікарні за період 2009–2011 рр.

Діагноз бронхіальної астми підтверджувався на підставі критеріїв поставлення діагнозу згідно з чинним наказом МОЗ України № 767 від 27.12.2005 р., які враховували анамнестичні дані (тривалість захворювання, спадкову схильність до алергічних захворювань, особливості годувування дітей на першому році життя, наявність супутньої патології тощо), клінічні дані (типові напади ядухи), лабораторну діагностику (загальний аналіз крові, імунологічні, мікробіологічні дослідження тощо) та інструментальні (функція зовнішнього дихання, рентгенографія органів грудної клітки) дослідження [9].

Для оцінки стану мікробіоценозу кишечника здійснювали мікробіологічні дослідження випорожнень із визначенням видового складу та популяційного рівня мікрофлори за методикою Р. Б. Епштейн – Литвак і Ф. Л. Вільшанської [10].

Для ідентифікації мікроорганізмів вивчали макро- та мікроскопічну (після забарвлення за Грамом) характеристику колоній, пересівання для отримання чистої культури та висівання на короткий ряд для визначення біохімічних властивостей мікроорганізмів.

Імунологічні дослідження проводили в обласній дитячій клінічній лікарні м. Сум у клініко-імунологічній лабораторії "Діагностика Плюс" на імуноферментному аналізаторі "ImmunoChem – 2100 MicroplateReader" фірми "HighTechnology, Inc." (США) 2009 року випуску. Визначення основних показників імунологічного статусу дітей, хворих на БА, проводили за допомогою оцінки гуморальної ланки (динаміки імуноглобулінів А, G, М), вмісту Т- і В-лімфоцитів та їх субпопуляцій (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+), вмісту прозапального ІЛ-1 і протизапального ІЛ-4 та показників фагоцитозу.

Визначення субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів здійснювали за допомогою реакції розеткоутворення з еритроцитами, на яких адсорбовані моноклональні антитіла проти рецепторів CD3 (Т-лімфоцити), CD4 (Т-хелпери), CD8 (Т-супресори та цитотоксичні лімфоцити), CD16 (НК-натуральні кілери), CD22 (В-лімфоцити).

Для визначення абсолютного числа лімфоцитів використовували параметри загального аналізу крові – загальну кількість лейкоцитів ($10^9/\text{л}$) та відносну кількість лімфоцитів (%) у периферичній крові.

Функціональну активність В-лімфоцитів оцінювали за концентрацією стандартних сироваткових імуноглобулінів класів А, М, G, вміст яких визначали методом радіальної імунодифузії в агарі (G. Mancini, 1965) [11]. Концентрацію імуноглобуліну Є вивчали за допомогою імуноферментного аналізу.

Визначення вмісту цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-4) у сироватці крові проводили з використанням наборів ТОВ "Укрмедсервіс" для імуноферментного аналізу.

Фагоцитарну активність нейтрофілів визначали за допомогою світлового мікроскопа за здатністю нейтрофілів поглинати латекс-частинки. Для оцінки фагоцитозу вивчали вміст фагоцитувальних клітин (нейтрофілів) і фагоцитарне число, тобто число латекс-частинок, які в середньому поглинаються однією клітиною. Поглинальна здатність клітин оцінювалася за двома показниками: фагоцитарним індексом – відсотком клітин, що вступили у фагоцитоз, від загальної їх кількості. Фагоцитарне число – частка від загальної кількості зайнятих тільки латекс-частинок.

Вивчення макро- і мікроелементного складу проводилося методом атомно-абсорбційної спектрофотометрії шляхом визначення вмісту в сироватці крові Zn, Cu, Mg та Ca.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили згідно з методом варіаційної статистики за допомогою ліцензійної програми Microsoft Excel 7.0. Для оцінки щільності зв'язку між змінними використовували коефіцієнт кореляції, статистичну значущість якого перевіряли за відповідною формулою і порівнювали з табличною (t-критерій Стьюдента).

Усі дослідження у хворих на БА проводилися в період загострення захворювання під час госпіталізації до стаціонару і в період

стабільного покращання загального стану після проведеного базисного лікування (14-й день).

Результати та їх обговорення

Під час проведення кореляційного аналізу між показниками імунітету та станом кишкової мікрофлори у дітей у періоді загострення БА, був виявлений прямий зв'язок між кількістю CD3+ і лактобактеріями ($r = 0,677$; $p < 0,001$), біфідобактеріями ($r = 0,651$; $p < 0,001$), кишковою паличкою ($r = 0,443$; $p < 0,001$) та зворотний – із кількістю умовно-патогенної мікрофлори (УПМ) ($r = -0,387$; $p < 0,001$) та рівнем стафілокока у випорожненнях ($r = 0,258$; $p < 0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1

Кореляційні зв'язки між кількісним складом кишкової мікрофлори та показниками імунного статусу в дітей шкільного віку, хворих на БА в період загострення захворювання (r)

Показник	Біфідо-бактерії	Лакто-бактерії	Киш-кові палички	УПМ	Стафіло-коки	Гриби
Лейкоцити	0,030	0,031	-0,167	-0,011	0,088	-0,127
Лімфоцити	0,056	0,018	-0,084	0,119	0,161	-0,084
CD3+	0,677 ***	0,651 ***	0,443 ***	-0,387	0,258	-0,160
CD4+	-0,033	-0,032	0,127	-0,235 *	-0,044	0,215 *
CD8+	-0,627 ***	-0,524 ***	-0,301 **	0,133	0,005	0,060
ІРІ	0,156	0,078	0,186	0,045	-0,078	-0,070
CD16+	0,356 ***	0,286 **	0,186	-0,219 *	-0,092	-0,086
CD22+	0,191	0,164	0,286 **	-0,053	-0,001	-0,063
IgM	-0,205	-0,213	-0,091	-0,003	-0,106	0,059
IgG	-0,398 ***	-0,337 **	-0,315 **	0,124	0,151	0,048
IgA	0,271 *	0,164	0,276 *	-0,024	-0,046	-0,033
IgE	0,031	0,041	-0,154	-0,026	0,033	-0,100
ФІ	0,274 *	0,196	0,279 **	-0,080	-0,152	0,024
ІІ-1	0,178	0,163	0,096	-0,060	-0,017	-0,121
ІІ-4	0,206	0,132	0,123	0,004	-0,080	-0,113

Примітка: Достовірність відмінностей між показниками імунної системи та представниками кишкової мікрофлори: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

Спостерігався зворотний зв'язок між кількістю УПМ і CD4+ ($r = -0,235$; $p < 0,05$) та УПМ і CD16+ у сироватці крові ($r = -0,219$; $p < 0,05$).

Зворотні кореляційні зв'язки також були встановлені між рівнем CD8+ та кількістю біфідобактерій ($r = -0,627$; $p < 0,001$), лактобактерій ($r = -0,524$; $p < 0,001$) та кількістю кишкової палички ($r = -0,301$; $p < 0,01$).

Позитивні кореляційні зв'язки були виявлені між рівнем CD16+ та кількістю біфідум- та лактобактерій ($r = 0,356$; $p < 0,01$ та $r = 0,286$; $p < 0,05$) відповідно, а також

показником кишкової палички та рівнем CD22+ ($r = 0,286$; $p < 0,01$).

Зворотний кореляційний зв'язок виявлений між показниками представників нормальної мікрофлори кишечника та IgG. Так, коефіцієнт кореляції між біфідобактеріями та IgG становив $r = -0,397$ ($p < 0,001$), між кількістю лактобактерій та IgG – $r = -0,337$ ($p < 0,001$) та кишковою паличкою з нормальною ферментативною активністю і IgG – $r = -0,315$ ($p < 0,01$).

Установлено, що значне зменшення в калі нормофлори в період загострення БА викликає зниження синтезу IgA. Це пояснюється наявністю прямого кореляційного зв'язку між кількістю біфідобактерій та IgA ($r = 0,271$; $p < 0,05$) і кишкової палички з IgA ($r = 0,276$; $p < 0,05$).

Доведено, що у дітей шкільного віку, хворих на БА, при зменшенні кількості біфідобактерій та кишкової палички в калі відбувається зниження ФІ ($r = 0,274$; $p < 0,05$ та $r = 0,279$; $p < 0,01$).

У той самий час ми не виявили чітких кореляційних зв'язків між показниками мікробіоти кишечника та вмістом інтерлейкінів.

Виявлені кореляційні зв'язки між деякими показниками імунної системи та представниками кишкової мікрофлори дітей, хворих на БА, у періоді загострення свідчать про важливий патогенетичний зв'язок порушень біоценозу кишечника з розвитком змін із боку імунної системи.

У періоді ремісії БА між показниками імунітету та станом кишкової мікрофлори зберігалися зворотні зв'язки між кількістю УПМ у випорожненнях і CD4+ ($r = -0,265$; $p < 0,05$), між біфідо- та лактобактеріями і CD8+ ($r = -0,367$; $p < 0,01$ та $r = -0,317$; $p < 0,01$ відповідно).

Була встановлена наявність прямих кореляційних зв'язків між рівнем CD3+ та кількістю біфідобактерій ($r = 0,411$; $p < 0,001$) і лактобактерій ($r = 0,384$; $p < 0,001$).

Виявлені прямі кореляційні зв'язки між рівнем CD16+ та кількістю біфідум- та лактобактерій ($r = 0,272$; $p < 0,05$ та $r = 0,281$; $p < 0,01$ відповідно), а також між рівнем CD22+ та вмістом біфідум- і лактобактерій ($r = 0,228$; $p < 0,05$ та $r = 0,293$; $p < 0,01$ відповідно).

Після проведеного стандартного лікування спостерігався зворотний зв'язок між кількістю лактобактерій та IgE ($r = -0,321$; $p < 0,01$).

Отже, навіть за відсутності клінічних проявів захворювання зменшена кількість нормофлори, можливо, є одним із факторів, що дозволяє підтримувати в організмі дитини алергічне запалення в періоді ремісії.

Продовжував зберігатися від'ємний кореляційний зв'язок між біфідобактеріями та IgG ($r = -0,424$; $p < 0,001$) і між кількістю лактобактерій та IgG ($r = -0,450$; $p < 0,001$).

З іншого боку, було встановлено, що значне збільшення в калі грибів роду Кандида у дітей, хворих на астму, викликає достовірне зниження синтезу IgA ($r = -0,362$; $p < 0,001$).

Після проведеної базисної терапії мав місце прямий кореляційний зв'язок між кількістю біфідобактерій і лактобактерій у випорожненнях та ФІ ($r = 0,329$; $p < 0,001$ та $r = 0,414$; $p < 0,001$). Дані наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Кореляційні зв'язки між кількісним складом кишкової мікрофлори та показниками імунного статусу в дітей шкільного віку, хворих на БА, в період ремісії захворювання (r)

Показник	Біфідо-бакте-рії	Лакто-бактерії	Киш-кові палич-ки	УПМ	Стафі-лококи	Гриби
Лейко-цити	-0,131	-0,128	-0,093	-0,034	0,044	0,131
Лімфо-цити	-0,019	-0,003	0,034	0,125	0,073	-0,005
CD3+	0,411 ***	0,384 ***	0,036	-0,265 *	-0,048	-0,084
CD4+	-0,166	-0,141	-0,186	-0,118	-0,061	-0,009
CD8+	-0,367 ***	-0,317 **	-0,078	0,148	0,091	-0,149
IP1	0,049	0,058	-0,059	0,017	-0,086	-0,062
CD16+	0,272 *	0,281 **	0,039	-0,301	-0,235 *	-0,215
CD22+	0,228 *	0,293 **	0,161	-0,050	-0,104	-0,083
IgM	-0,345 **	-0,332 **	-0,226 *	0,120	-0,055	-0,023
IgG	-0,424 ***	-0,450 ***	-0,113	0,271 *	0,116	0,234 *
IgA	0,182	0,110	-0,191	-0,060	0,164	-0,362 ***
IgE	-0,187	-0,321 **	0,026	0,198	0,091	0,053
ФІ	0,329 **	0,414 ***	0,039	-0,128	-0,035	-0,122
ІЛ-1	0,130	0,198	0,137	-0,075	-0,148	-0,053
ІЛ-4	0,001	0,028	-0,096	-0,022	-0,037	-0,067

Примітка: Достовірність відмінностей між показниками імунної системи та представниками кишкової мікрофлори:
* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

Таким чином, можна з великою частиною вірогідності зробити висновок, що порушення у складі та якості кишкової мікрофлори в організмі дитини, хворої на БА, має чітко окреслений зв'язок із станом імунної відповіді організму після антигенної стимуляції, що

проявлялося значним дисбалансом імунного гомеостазу.

Отримані результати дають підставу розглядати кишковий дисбактеріоз у дітей шкільного віку, хворих на БА, як один з ендогенних факторів, що підтримує вторинний імунодефіцит, а саме: одночасне зниження кількості лакто- та біфідобактерій, кишкової палички та зростання колоній умовно-патогенних мікроорганізмів, стафілококів і грибів істотно впливають на зміни в імунній системі та підтримують алергічне запалення в організмі дитини навіть у періоді ремісії.

При вивченні залежності між станом кишкової мікрофлори та певними МЕ були виявлені кореляційні зв'язки, які підтверджують наявність тісного взаємозв'язку різних ланок гомеостазу в організмі хворої дитини.

Так, у період загострення БА у дітей був установлений прямий кореляційний зв'язок між кількістю біфідобактерій у випорожненнях та рівнем Zn в сироватці крові ($r = 0,545$; $p < 0,001$), між кількістю лактобактерій і рівнем Zn ($r = 0,612$; $p < 0,001$) та кількістю кишкової палички і рівнем Zn ($r = 0,301$; $p < 0,01$).

Крім того, в основній групі був виявлений кореляційний зв'язок між нормофлорою кишечника та сироватковим Mg: між кількістю біфідобактерій та магнієм коефіцієнт кореляції становив 0,406 ($p < 0,001$), кількістю лактобактерій та рівнем магнію – 0,264 ($p < 0,01$), між кількістю КП та вмістом магнію – 0,310 ($p < 0,01$).

Отже, при зменшенні кількості нормофлори в калі паралельно відбувалося зниження Zn та Mg у сироватці крові дітей, хворих на БА. Це, можливо, пояснюється тим, що нормальна мікрофлора кишечника бере активну участь у метаболізмі багатьох вітамінів та МЕ, і при зменшенні її кількості у калі знижується всмоктування даних мінералів у кров.

У періоді загострення БА був виявлений прямий зв'язок між кількістю стафілококів у калі та рівнем сироваткової міді ($r = 0,251$; $p < 0,05$) (табл. 3).

У періоді ремісії БА після отримання стандартної терапії продовжує зберігатися кореляційний зв'язок середньої сили між біфідо- та лактобактеріями і Zn ($r = 0,431$; $p < 0,001$ та $r = 0,466$; $p < 0,001$ відповідно) (табл. 4).

Проведені дослідження довели наявність зворотного кореляційного зв'язку між кількістю

стафілокока в калі дітей після лікування та рівнем сироваткового Mg ($r = -0,253$; $p < 0,05$) і позитивний кореляційний зв'язок між кількістю грибів роду *Candida* та вмістом сироваткового Ca ($r = 0,231$; $p < 0,05$).

Таблиця 3

Кореляційні зв'язки між кількісним складом кишкової мікрофлори та певними МЕ у дітей шкільного віку, хворих на БА в період загострення захворювання (r)

Показник	Біфидобактерії	Лактобактерії	Кишкова паличка	УПМ	Стафілокок	Гриби
Zn	0,543 ***	0,612 ***	0,301 **	0,204	-0,154	-0,149
Cu	-0,127	0,038	0,016	0,147	0,251 *	0,046
Mg	0,406 ***	0,264 **	0,310 **	0,071	-0,186	-0,036
Ca	-0,344 **	-0,235 *	-0,310 **	0,004	0,024	0,030

Примітка: Достовірність відмінностей між рівнями МЕ та представниками кишкової мікрофлори: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

Таблиця 4

Кореляційні зв'язки між кількісним складом кишкової мікрофлори та біоелементів у дітей шкільного віку, хворих на БА, в період ремісії захворювання (r)

Показник	Біфидобактерії	Лактобактерії	Кишкова паличка	УПМ	Стафілокок	Гриби
Zn	0,431 ***	0,466 ***	0,184	0,010	-0,080	-0,174
Cu	-0,074	-0,131	0,022	-0,199	-0,030	0,152
Mg	0,048	0,098	-0,030	-0,117	-0,253 *	-0,112
Ca	-0,184	-0,149	0,047	0,006	0,143	0,231 *

Примітка: Достовірність відмінностей між рівнями МЕ та представниками кишкової мікрофлори: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

Отже, необхідно відзначити, що дисбактеріоз кишечника істотно відображається і на стані мінерального обміну в організмі хворої на астму дитини, призводячи до дисбалансу таких важливих біоелементів, як Zn, Cu, Mg та Ca.

Проведений кореляційний аналіз між досліджуваними МЕ та показниками імунітету виявив, що рівень Zn в сироватці крові у дітей, хворих на БА, у період загострення мав прямі корелятивні зв'язки з рівнем CD3+ ($r = 0,309$; $p < 0,001$) та CD16+ ($r = 0,218$; $p < 0,05$) і зворотний – з CD8+ ($r = -0,264$; $p < 0,01$). За даними ряду авторів, Zn бере участь на ранніх стадіях дозрівання Т-клітин [12; 13]. Отже, дефіцит цього МЕ може бути одним із факторів,

що призводить до пригнічення активності клітинного імунітету.

Була також встановлена пряма кореляційна залежність рівня Zn від рівня Ig A ($r = 0,356$; $p < 0,001$) та зворотна – від рівня Ig G ($r = -0,345$; $p < 0,001$).

У дослідженнях спостерігалось зниження показника ФІ та була виявлена корелятивна залежність між цим показником та рівнем Zn ($r = 0,389$; $p < 0,001$). Цей факт може свідчити про наявність цинк-дефіцитного стану та пригнічення активності мононуклеарно-фагоцитарної системи, що має дуже важливе значення для ініціації імунної відповіді і секреції прозапальних та протизапальних медіаторів. Про це свідчить наявність прямої кореляції між вмістом Zn та рівнем ІЛ-4 ($r = 0,249$; $p < 0,05$) (табл. 5).

Таблиця 5

Кореляційні зв'язки між кількісним складом біоелементів та показниками імунного статусу в дітей шкільного віку, хворих на БА, в період загострення захворювання (r)

Показник	Zn	Cu	Mg	Ca
Лейкоцити	-0,106	-0,141	-0,041	0,064
Лімфоцити	-0,292 **	0,142	-0,331 **	0,302 **
CD3+	0,309 ***	0,116	0,407 ***	-0,303
CD4+	0,116	-0,030	0,145	-0,118
CD8+	-0,264 **	0,235 *	-0,437 ***	0,370 ***
ІРІ	0,199 *	-0,132	0,319 ***	-0,281
CD16+	0,218 *	-0,307 **	0,513 ***	-0,427 ***
CD22+	0,163	-0,202	0,323 **	-0,417 ***
IgM	-0,119	0,113	-0,182	0,241 *
IgG	-0,345 **	0,288 **	-0,687 ***	0,601 ***
IgA	0,356 ***	-0,083	0,354 ***	-0,287 **
IgE	0,049	-0,167	0,201 ***	-0,072
ФІ	0,389 ***	-0,309	0,580 ***	-0,474 ***
ІЛ-1	0,158	-0,197	0,251 *	-0,340 **
ІЛ-4	0,249 *	-0,066	0,054	-0,264 *

Примітка: Достовірність відмінностей між показниками імунної системи та рівнями МЕ: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

У період ремісії БА між Zn та показниками клітинного імунітету також зберігаються певні кореляційні зв'язки: прямі – з CD3+ ($r = 0,329$; $p < 0,01$) та з CD16+ ($r = 0,378$; $p < 0,001$) і зворотні – з CD8+ ($r = -0,348$; $p < 0,01$). Були виявлені позитивні кореляційні зв'язки між Zn та показниками гуморальної ланки імунітету: CD22+ ($r = 0,303$; $p < 0,01$), Ig A ($r = 0,349$; $p < 0,001$) та від'ємні – з Ig M ($r = -0,373$; $p < 0,001$) та Ig G ($r = -0,537$; $p < 0,001$).

Установлений прямий зв'язок рівня Zn з ІЛ-1 ($r=0,291$; $p<0,01$) та ІЛ-4 ($r=0,332$; $p<0,001$) (табл. 6).

Таким чином, порушений обмін Zn в організмі хворої дитини впливає на розвиток імунної відповіді організму після антигенної стимуляції та має певне значення у виникненні дисбалансу імунних показників. Розвиток дефіциту Zn в даному випадку може бути як наслідком порушення всмоктування його в ШКТ, так і результатом накопичення його в безпосередніх місцях запалення, підвищення секреції з мокротою.

Таблиця 6

Кореляційні зв'язки між кількісним складом біоелементів та показниками імунного статусу в дітей шкільного віку, хворих на БА, в період ремісії захворювання (r)

Показник	Zn	Cu	Mg	Ca
Лейкоцити	-0,028	0,001	0,013	0,003
Лімфоцити	-0,106	0,209 *	-0,173	0,137
CD3+	0,329 **	-0,212	0,358 ***	-0,135
CD4+	-0,060	0,166	0,133	0,198 *
CD8+	-0,348 **	0,165	-0,070	0,190
IPI	0,288 *	-0,127	0,064	-0,039
CD16+	0,378 ***	-0,173	0,258 **	-0,239 *
CD22+	0,303 **	-0,193	0,244 **	-0,169
IgM	-0,373 ***	0,226 *	-0,097	0,141
IgG	-0,537	0,351 ***	-0,389 ***	0,396 ***
IgA	0,349 ***	-0,261	0,309 **	-0,165
IgE	-0,045	0,004	-0,058	0,222 *
ФІ	0,537 ***	-0,332 **	0,286 **	-0,338 **
ІЛ-1	0,291 **	-0,247 *	0,333 ***	-0,208
ІЛ-4	0,332 **	-0,256 *	0,290 **	-0,298 **

Примітка: Достовірність відмінностей між показниками імунної системи та МЕ: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$

Можливий вплив Cu на імунний гомеостаз аналізувався при визначенні кореляційних зв'язків даного біоелемента з показниками імунного статусу в період загострення БА у дітей. Так, у дослідженнях виявлена пряма залежність рівня міді і CD8+ ($r=0,235$; $p<0,05$) та зворотна залежність від CD16+ ($r=-0,307$; $p<0,01$). Достовірна залежність рівня міді була виявлена з IgG ($r=0,288$; $p<0,01$). Із показниками фагоцитозу виявлена протилежна залежність – зі збільшенням рівня міді

зменшувався показник ФІ ($r=-0,309$; $p<0,001$). Установлені закономірності свідчать про важливу роль міді у формуванні імунної відповіді за рахунок активації неспецифічних факторів захисту та гуморальної ланки імунітету.

Період ремісії БА характеризувався наявністю позитивних кореляційних зв'язків між міддю і IgG ($r=0,351$; $p<0,001$), міддю і IgM ($r=0,351$; $p<0,001$) та зворотного – між Cu та ФІ ($r=-0,309$; $p<0,01$). Відмічений також зворотний зв'язок металу з цитокінами: з ІЛ-1 – ($r=-0,247$; $p<0,05$) та з ІЛ-4 ($r=-0,256$; $p<0,05$).

Таким чином, участь міді у формуванні імунної відповіді переважним чином ґрунтується на її впливі на гуморальну ланку імунітету та цитокинові реакції.

Кореляційний аналіз між Mg та імунологічними показниками виявив наявність позитивних зв'язків із CD3+ ($r=0,407$; $p<0,001$), CD16+ ($r=0,513$; $p<0,001$), CD22+ ($r=0,323$; $p<0,01$), IgA ($r=0,354$; $p<0,001$), IgE ($r=0,201$; $p<0,05$), ФІ ($r=0,580$; $p<0,001$) та ІЛ-1 ($r=0,251$; $p<0,05$) та від'ємного – з рівнем IgG ($r=-0,687$; $p<0,001$). У періоді ремісії БА у дітей зберігалися кореляційні зв'язки, виявлені в періоді загострення.

Вивчення взаємозв'язків Ca з показниками імунного статусу в дослідженнях виявило певний вплив його на рівень клітинної ланки імунітету. Був виявлений прямий кореляційний зв'язок між рівнем Ca в сироватці крові і CD8+ ($r=0,370$; $p<0,001$) та зворотній між Ca та CD16+ ($r=-0,427$; $p<0,001$). Певні закономірності спостерігалися при вивченні залежності між рівнем Ca і гуморальною ланкою імунітету – достовірні зворотні зв'язки з CD22+ ($r=-0,417$; $p<0,001$), IgA ($r=-0,287$; $p<0,01$) та прямі – з IgM ($r=0,241$; $p<0,05$) і IgG ($r=0,601$; $p<0,001$). Виявлено зворотній зв'язок рівня Ca з ФІ ($r=-0,474$; $p<0,001$), з ІЛ-1 ($r=-0,340$; $p<0,01$) та ІЛ-4 ($r=-0,264$; $p<0,05$).

При визначенні кореляційних зв'язків Ca з імунологічними показниками в періоді ремісії характерною була їх наявність із CD4+ ($r=0,198$; $p<0,05$), IgG ($r=0,396$; $p<0,001$), IgE ($r=0,222$; $p<0,05$), а також із натуральними кілерами ($r=-0,239$; $p<0,05$), ФІ ($r=-0,338$; $p<0,01$), ІЛ-4 ($r=-0,298$; $p<0,01$).

Висновки

1. У дітей із бронхіальною астмою відмічається досить значна залежність показників імунної системи та мікроелементного складу від порушень у кількості та якості кишкової мікрофлори, що, зокрема, підтверджується виявленими прямими та зворотними достовірними корелятивними зв'язками середньої сили між клітинною, гуморальною ланками імунної системи, концентрацією мікроелементів у сироватці крові та кількісно-якісним складом мікрофлори кишечника, як у періоді загострення хвороби, так і в періоді ремісії і проявляється значним дисбалансом імунного та мікроелементного гомеостазів у відповідь на патологічні зміни мікробіоценозу кишечника.
2. Порушення мікробіоценозу кишечника у дітей, хворих на бронхіальну астму, необхідно розглядати як один із ендогенних чинників, що призводить до порушення функції імунної системи, мікроелементного обміну, а саме: одночасне зниження кількості лакто- та біфідобактерій, кишкової палички та зростання колоній умовно-патогенних мікроорганізмів, стафілококів та грибів істотно впливає на зміни в імунній системі та мікроелементному складі, підтримують алергічне запалення в організмі дитини навіть у періоді ремісії, що є досить актуальним та перспективним у плані пошуку нових оптимальних шляхів лікування бронхіальної астми дитячого віку.

Список літератури

1. Профілактика та лікування мікроекологічних порушень у дітей раннього віку : методичні рекомендації / упоряд. : Ю. Г. Антипкін, О. Г. Шадрін, О. М. Муквіч. – Київ, 2010. – 32 с.
2. Хавкин А. И. Микробиоценоз кишечника и иммунитет / А. И. Хавкин // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11. – № 3. – С. 122–126.
3. Bacterial biogeography of the human digestive tract / J. C. Stearns, M. D. Lynch, D. B. Senadheera [et al.] // Sci Rep. – 2011. – № 1. – P. 170.
4. Frick J. S. The Gut Microflora and Its Variety of Roles in Health and Disease / J. S. Frick, I. B. Autenrieth // Curr Top Microbiol Immunol. – 2012. – № 5. – P. 112–124.
5. Пілецький А. М. Корекція порушень кишкового мікробіоценозу у хворих на бронхіальну астму, поєднану із синдромом хронічної втоми / А. М. Пілецький // Буковинський медичний вісник. – 2010. – Т. 14. – № 3 (55). С. 42–44.
6. Стан мікробіоценозу кишечника та оцінка застосування Лактовіту Фортепри при гострих обструктивних бронхітах у дітей раннього віку / О. І. Сміян, В. В. Слива, О. П. Мошнич [та ін.] // Здоров'є ребенка. – 2011. – № 8 (35). – С. 37–43.
7. Вміст про- та протизапальних цитокінів у сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму різних ступенів тяжкості / О. І. Сміян, В. О. Курганська, О. П. Мошнич [та ін.] // Здоров'є ребенка. – 2012. – № 4 (39). – С.35–38.
8. Сміян О. І. Концентрація цинку, міді, магнію та кальцію в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, та її залежність від ступеня тяжкості захворювання / О. І. Сміян, В. О. Курганська, О. П. Мошнич // Педіатрія, акушерство, гінекологія. – 2011. – Т. 73. – № 5. – С. 7–12.
9. Про затвердження Протоколів діагностики та лікування алергологічних хвороб у дітей : Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 27.12.2005 р., № 767.
10. Эпштейн-Литвак Р. В. Бактериологическая диагностика кишечника : метод. Рекомендации. / Р. В. Эпштейн-Литвак, Ф. Л. Вильшанская. – М., 1977. – 23 с.
11. Mancini G. Immunochemical quantita of antigene by einyle radial immunodiffusion / G. Mancini, A. C. Carbonaza, J. F. Heremana // Immunochemistry. 1965. – Vol.2. – P. 235–254.
12. Serum copper and zinc levels in healthy greek children and their parents / I. Voskaki, V. Arvanitidou, H. Athanasopoulou [et al.] // Biological trace element research. – 2010. – Vol. 134 (2). – P. 136–145.
13. Zinc homeostasis in pediatric critical illness / N.Z. Cvijanovich, J. C. King, H. R. Flori [et al.] // Pediatric critical care medicine. – 2009. – Vol. 10 (1). – P. 29–34.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО, ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСТОЯНИЯ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

*Сміян А. І., Курганская В. А., Сичненко П. І., Бинда Т. П.,
Романюк О. К., Горбась В. А., Васильєва Е. Г.
Сумський державний університет,
ул. Римського-Корсакова, 2, Сумы, Украина, 40007*

У 128 детей с бронхиальной астмой в возрасте от 12 до 18 лет проведено определение влияния количественного и качественного состава микрофлоры кишечника на состояние минерального обмена и функционирования иммунной системы. Прослежены корреляционные связи между количеством представителей микробиоценоза кишечника, изучаемыми биоэлементами и показателями иммунного статуса. Выявлена зависимость показателей иммунной системы и микроэлементного состава от нарушений в количестве и качестве кишечной микрофлоры в организме ребенка, больного бронхиальной астмой, в частности, выявлены прямые и обратные достоверные корреляционные связи средней силы между клеточным и гуморальным звеньями иммунной системы, концентрацией микроэлементов в сыворотке крови и количественно-качественным составом микрофлоры кишечника как в периоде обострения, так и в периоде ремиссии, что проявлялось значительным дисбалансом иммунного и микроэлементного гомеостазов в ответ на патологические изменения микробиоценоза кишечника.

Полученные результаты дают основание рассматривать кишечный дисбактериоз у детей школьного возраста, больных бронхиальной астмой, как один из эндогенных факторов, влияющих на состояние иммунной системы, микроэлементный обмен, а именно: одновременное снижение количества лакто- и бифидобактерий, кишечной палочки и рост колоний условно-патогенных микроорганизмов, стафилококков и грибов оказывают существенное влияние на изменения в иммунной системе и микроэлементном составе, поддерживают аллергическое воспаление в организме ребенка даже в периоде ремиссии, что является весьма актуальным и перспективным в плане поиска новых оптимальных путей лечения бронхиальной астмы детского возраста.

Ключевые слова: бронхиальная астма, микробиоценоз кишечника, дисбиоз, иммунная система, микроэлементы.

INTERRELATION OF THE MICROELEMENT, IMMUNE HOMEOSTASIS AND INDICATORS OF THE CONDITION OF THE INTESTINE MICROBIOCENOSIS IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

*Smiyan O. I., Kurganska V. O., Sichnenko P. I., Bynda T. P., Romaniuk O. K., Gorbas V. A., Vasyliieva O. G.
Sumy State University,
2, Rymskogo-Korsakova St., Sumy, Ukraine, 40007*

The influence of quantitative and qualitative composition of intestinal microflora on the state of mineral metabolism and the immune system was study in the 128 children with asthma. The correlation between the number of representatives of the intestinal microbiota, bioelements and indicators of immune status were studied. The dependence of immune parameters, micronutrient content and quality of intestinal microflora detected in children with asthma that manifested significant imbalance of immune and microelement's homeostasis. The results give reason to consider overgrowth in school age children with asthma as one of the factors that support secondary immunodeficiency, impaired microelement's metabolism. The reducing of the number of lacto-and bifidobacterias, E. coli colonies and growth of opportunistic microorganisms, staphylococci and fungi have a significant impact on changes in the immune system and the microelement's composition, supports allergic inflammation in the body of the child, even in remission, which is important and promising in terms of finding new ways of optimal treatment of childhood asthma.

Key words: asthma, intestinal microbiocenosis, dysbiosis, immune system, microelements.