

# Клінічні дослідження

УДК 616.248-053.2-03665-07

Л.О.Безруков, О.К.Колоскова, Т.Л.Безрукова

## КЛІНІЧНО-ІМУНОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТРАНЗИТОРНОЇ ТА ПЕРСИСТУВАЛЬНОЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ДІТЕЙ. РЕЗУЛЬТАТИ ПРОСПЕКТИВНОГО БАГАТОРІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб (зав. – проф. Л.О.Безруков)  
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

**Резюме.** На підставі багаторічного проспективного спостереження за 312 пацієнтами раннього віку з дебютом бронхіальної астми виявлені два фенотипи захворювання: персистувальний, що відрізняється алергічним

типом запалення в дихальних шляхах, та транзиторний, якому притаманні інфекційно-запальні зміни в бронхах.

**Ключові слова:** діти, бронхіальна астма, фенотипи, транзиторний, персистувальний.

**Вступ.** Рандомізовані клінічні дослідження не лише підтвердили загальновізану тезу, що бронхіальна астма (БА) у дітей є значною та важливою медико-соціальною проблемою, але й висунули припущення відносно того, що вирішення її багато в чому залежить від можливостей виявлення та прогнозування цього захворювання вже в ранньому дитинстві [4,6].

Дослідження останніх років показали, що під маскою бронхообструктивного синдрому (БОС), який трапляється в дітей раннього віку при ГРВІ у 20-40 відсотків, можуть проходити не тільки його епізодичні випадки, але і власне бронхіальна астма [1,3]. Згідно з цими спостереженнями, уже в ранньому віці, мабуть, можна виділити різні фенотипи захворювання, котрі проявляються епізодичним, транзиторним або персистувальним характером перебігу [7,8]. Це надзвичайно важливо, з практичної точки зору, оскільки дозволить виділити групу дітей високого ризику персистувального перебігу БА, котрі потребують тривалого активного профілактичного лікування.

Водночас проблема індивідуального прогнозування різних клінічних фенотипів БА у дітей раннього віку залишається невирішеною, особливо на популяційному рівні.

**Мета дослідження.** На підставі багаторічного проспективного спостереження за дітьми, які в ранньому віці перенесли повторні епізоди бронхообструктивного синдрому, виявити клінічні характеристики різних фенотипів бронхіальної астми.

**Матеріал і методи.** Методом проспективної когорти обстежено 700 дітей, які в ранньому віці отримували стаціонарне лікування в ОДКЛ м. Чернівці з приводу перших епізодів бронхіальної обструкції, що, як правило, виникали на фоні гострої респіраторної інфекції. Хлопчиків серед обстежених 63,4%, дівчаток – 36,5%. Середній вік пацієнтів при надходженні до стаціонару становив  $20,7 \pm 0,5$  місяця. Тривалість катамnestичного дослідження обраної популяції дітей у середньому становила  $13,9 \pm 0,2$  року. При цьому 78,3% пацієнтів знаходилися під спостереженням тривалістю 15-20 років, та тільки в 16,7% хворих

він перевищував 5 років. Наприкінці катамnestичного спостереження середній вік дітей становив  $15,7 \pm 0,2$  року. При цьому частина дітей віком до 7 років становила 16,9%, а частина пацієнтів від 14 до 23 років – 80,9% спостережень.

Усім дітям під час госпіталізації проведено комплексне клінічне, імунологічне та алергологічне обстеження. Відмічено, що в 312 хворих ( $44,6 \pm 1,9\%$ ) у подальшому спостерігалися повторні епізоди БОС, на підставі чого верифіковано діагноз бронхіальної астми. У 138 осіб (28,7%) хвороба тривала до 15-річного віку, а в 63 пацієнтів (9,0%) БА, яка розпочалася в ранньому дитинстві, тривала і в юнацькому періоді дорослого життя. Ці 201 хворих склали I клінічну групу, що характеризувалася персистувальним перебігом захворювання. II клінічну групу сформували 111 пацієнтів (15,9%), в яких напади БА спостерігалися тільки до 5-річного віку. Діагноз БА верифікували за вимогами Міжнародного консенсусу (GINA-2002), а ступінь тяжкості порушення загального стану хворих за McCarthy P.L. [5].

Отримані результати аналізувалися з використанням принципів біостатистики.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Серед дітей із персистувальним перебігом БА (I група) вірогідно частіше, ніж у групі дітей із транзиторним характером захворювання (II група), спостерігалися доросліші пацієнти, що, в цілому, відображало більш пізній дебют цього синдрому. Так, пацієнти віком 3-4 роки в I клінічній групі становили 37,3%, а в II групі – 4,5% ( $P < 0,01$ ).

У дітей із персистувальним перебігом БА рідше реєструвалися такі чинники схильності до респіраторної інфекції, як виховання в багатодітній сім'ї та патологія перинатального і пізнього неонатального періодів. Так, у пацієнтів I групи вказівки щодо наявності в них 3 та більше старших сибсів мали місце в 2,0% спостережень, а на патологію періоду новонародженості – у 4,5% випадків. Серед дітей II групи ці чинники ризику визначалися в 7,2% ( $p < 0,05$ ) та 14,4% ( $p < 0,01$ ) спостережень відповідно. Разом із тим у I групі рідше відмічалася так звані „фонові стани”, котрі

звичайно є чинниками схильності до розвитку гострих респіраторних захворювань. Так, у I клінічній групі рахіт II ступеня виявлявся у 5,5%, анемія середньої тяжкості – у 2,0%, гіпотрофія середнього ступеня тяжкості – у 4,0% спостережень. У групі порівняння ці фонові стани спостерігалися відповідно у 14,4% ( $p < 0,02$ ), 9,9% ( $p < 0,01$ ) та 11,7% ( $p = 0,02$ ).

Слід відмітити, що клінічні прояви „ексудативно-катарального діатезу” та вказівки на грудне вигодовування однаково часто спостерігалися в дітей груп порівняння. Так, у пацієнтів I групи вони визначалися в 49,7% та 43,0% випадків, а в пацієнтів II групи – у 52,3% та 46,1% спостережень ( $p > 0,05$ ). Це дало підстави припустити, що як протекторна дія грудного вигодовування, так і схильність до алергії, через ефект патогенетично неоднорідного „ексудативно-катарального діатезу”, мабуть, не мають суттєвого значення в персистенції БА в старшому віці. Проте клінічні прояви atopічного дерматиту суттєво частіше реєструвалися в пацієнтів I групи (14,9%), ніж в однолітків з II групи (6,3%,  $p < 0,02$ ).

Спадкова схильність до atopічних захворювань та клінічні прояви підвищеної реактивності бронхів значно частіше траплялися в дітей із персистувальним перебігом БОС. Так, у дітей I групи вказівки на сімейну схильність до atopії спостерігалися у 30,3% випадків, а повторні епізоди БОС ( $\geq 4$ ), які передували вихідній госпіталізації, – у 79,9% спостережень. У дітей II групи ці вказівки визначалися в 19,3% ( $p < 0,01$ ) та 55,9% ( $p < 0,01$ ) випадків відповідно.

Непрямым підтвердженням підвищеної реактивності бронхів у дітей I групи слід вважати меншу тригерну роль ГРВІ. Так, БОС у цих пацієнтів супроводжувався ознаками ГРВІ в 34,8% випадків, а в пацієнтів із транзиторним перебігом БА – у 65,8% спостережень ( $p < 0,01$ ). Відповідно до цього, у дітей I клінічної групи напади частіше розвивалися на тлі нормальної температури тіла (60,4%) та рідше супроводжувалися катаральними явищами (33,5%). У пацієнтів групи порівняння відсутність лихоманки спостерігалася в 45,9% випадків ( $p < 0,01$ ), а наявність катаральних проявів у зіві – у 56,8% спостережень ( $p < 0,01$ ).

Клінічні прояви БА у дітей груп порівняння суттєво не відрізнялися, проте ознаки інтоксикаційно-запального синдрому виразніші впродовж усіх днів госпіталізації в пацієнтів із транзиторним перебігом захворювання. Так, при надходженні до стаціонару клінічні прояви інтоксика-

ційно-запального синдрому в представників I групи становили  $13,3 \pm 0,2$  бала, а в групі порівняння –  $14,1 \pm 0,2$  ( $p < 0,01$ ).

У цілому результати клінічного обстеження дітей груп порівняння дали підстави припустити, що в пацієнтів із персистувальним перебігом БА переважали ознаки підвищеної схильності до алергійних реакцій, а в дітей із транзиторним характером захворювання – до інфекційно-запальних змін.

Клінічні дані опосередковано підтверджувалися тим, що в загальному аналізі крові в дітей I клінічної групи спостерігався вірогідно вищий вміст еозинофілів порівняно з представниками групи порівняння ( $0,34 \pm 0,02$  Г/л проти  $0,23 \pm 0,02$  Г/л,  $p < 0,01$ ). У II клінічній групі переважав відносний вміст лімфоцитів у гемограмі ( $52,2 \pm 1,4\%$  проти  $45,5 \pm 1,1\%$  у дітей I групи,  $p < 0,01$ ).

Поряд із цим, у пацієнтів I групи відмічено вірогідне зниження в периферичній крові абсолютного вмісту  $CD^{3+}$  лімфоцитів ( $1,4 \pm 0,1$  Г/л) та  $CD^{8+}$  лімфоцитів ( $0,59 \pm 0,07$  Г/л) стосовно групи порівняння, де середній вміст цих клітин відповідно становив  $2,03 \pm 0,09$  Г/л ( $p < 0,01$ ) та  $0,97 \pm 0,17$  Г/л ( $p < 0,05$ ).

Переважаючи інфекційно-запального процесу в розвитку БА при вихідній госпіталізації дітей із транзиторним перебігом цього синдрому, підтверджувалося також і вищим рівнем киснезалежної мікробіцидності нейтрофільних лейкоцитів периферичної крові (за даними НСТ-тесту) відносно пацієнтів I групи (таблиця).

Не виявлено суттєвих відмінностей у показниках киснезалежного метаболізму еозинофільних гранулоцитів крові в дітей клінічних груп порівняння. Це, можливо, пояснювалося рівнозначною участю вказаних лейкоцитів у патомеханізмах рецидивних епізодів БОС при БА. У пацієнтів I групи відмічено зниження показників спонтанного НСТ-тесту еозинофільних лейкоцитів крові відносно результатів цього тесту в групі порівняння. Так, відносний вміст формазанпозитивних еозинофілів у дітей I групи в середньому становив  $17,8 \pm 3,1\%$ , а в пацієнтів групи порівняння –  $37,3 \pm 8,5\%$  ( $p < 0,05$ ).

Суттєвих відмінностей за вмістом у сироватці крові імуноглобулінів класів А, G, М у представників клінічних груп не виявлено. Не відмічено також вірогідних відмінностей за показниками вмісту ІL-4 та загального імуноглобуліну Е, хоча спостерігалася тенденція до зростання концентрації

Таблиця

Показники киснезалежної мікробіцидності нейтрофілів крові

Клінічні групи	Кількість обстежених дітей	НСТ-тест			
		спонтанний		стимульований	
		% формазан-позитивних клітин	ЦХК, у.о.	% формазан-позитивних клітин	ЦХК, у.о.
I   персистувальна БА	60	$21,7 \pm 1,8$	$0,25 \pm 0,02$	$27,1 \pm 2,0$	$0,30 \pm 0,03$
II   транзиторна БА	31	$28,8 \pm 2,2$	$0,51 \pm 0,07$	$37,0 \pm 2,9$	$0,46 \pm 0,07$
P		<0,01	<0,01	<0,01	<0,05

загального IgE у пацієнтів I групи. Так, середній вміст загального IgE в дітей із персистувальним характером БА становив  $143,5 \pm 26,7$  МО/мл, а в пацієнтів II групи дорівнював у середньому  $96,7 \pm 28,0$  МО/мл ( $p > 0,05$ ).

У дітей із персистувальним перебігом БА відмічено суттєве зростання вмісту в сироватці крові С-реактивного протеїну (СРП) та циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), а також зниження активності антигілозалежної цитотоксичності лімфоцитів (АЗКЦЛ) крові відносно цих показників у дітей із транзиторним характером даної патології. Так, наведені вище імунологічні маркери в пацієнтів I групи становили в середньому  $25,2 \pm 4,2$  мг/мл,  $137,4 \pm 9,3$  од. опт. шільн. та  $38,3 \pm 5,5\%$  відповідно. У представників II групи вміст СРП у сироватці дорівнював  $7,3 \pm 1,5$  мг/мл ( $p < 0,01$ ), рівень ЦІК –  $102,2 \pm 10,9$  од. опт. шільн. ( $p < 0,02$ ), а АЗКЦЛ крові становила  $52,7 \pm 2,7\%$  ( $p < 0,02$ ). Відмінності в імунологічних показниках крові в дітей груп порівняння можна інтерпретувати як відображення ГРВІ в дітей із транзиторним перебігом БА та активності запального процесу в бронхах – у дітей з персистувальним характером даної патології.

Одержані результати лабораторного обстеження пацієнтів клінічних груп порівняння дали підстави припустити, що вивчені параклінічні показники скоріше відображували участь імунологічних механізмів у патології дихальних шляхів, ніж були причиною останніх. Про це непрямо свідчила відсутність суттєвих відмінностей у результатах імунологічних досліджень дітей груп порівняння, які обстежувалися в катамнезі під час клінічного благополуччя. Водночас виявлений вірогідний, позитивний кореляційний зв'язок між показниками киснезалежної мікробіцидності нейтрофільних та еозинофільних лейкоцитів крові в пацієнтів під час вихідної госпіталізації та в катамнезі не виключав участі цих гранулоцитів крові в розвитку хронічного запалення в бронхах, а через це, – у формуванні бронхіальної астми. Так, кореляція показників НСТ-тесту нейтрофілів при первинному обстеженні та в катамнезі становила  $0,5$  ( $p = 0,02$ ), а еозинофілів –  $0,6$  ( $p = 0,004$ ).

Відмічений кореляційний зв'язок між показниками киснезалежного метаболізму еозинофільних та нейтрофільних гранулоцитів крові в дітей із БА, можливо, відображував наявність двох видів хронічного запалення в бронхах, які, за даними літератури, з однаковою частотою трапляються в дітей із бронхіальною астмою. Один із них – алергійний, зумовлений реакціями еозинофільних лейкоцитів, а другий – неалергійний, котрий медіюється нейтрофільними гранулоцитами [2].

Слід відмітити, що випадки атопічної реактивності організму все ж притаманні дітям із персистувальним характером перебігу БА. Так, у дітей I групи різко позитивні шкірні реакції (3+, 4+) при проведенні внутрішньошкірних проб із побутовими алергенами відмічалися в  $46,1\%$  випадків, із харчовими – у  $46,8\%$ , із епідермальни-

ми – у  $50,7\%$ , з пилковими – у  $34,3\%$  спостережень. У пацієнтів II групи частота таких шкірних реакцій становила  $12,0\%$  випадків,  $16,6\%$ ,  $16,6\%$  та  $9\%$  спостережень відповідно ( $p_0 < 0,01$ ).

Таким чином, аналіз результатів імунологічного обстеження дітей із БА показав, що для осіб із транзиторним характером перебігу даної патології характерними є такі зміни імунограми, які відображають інфекційно-запальний процес в організмі. Дітям із персистувальним перебігом цього захворювання притаманні імунологічні показники, характерні для алергійної реактивності організму.

#### Висновок

Проведене комплексне клініко-лабораторне обстеження когорти дітей, які в ранньому віці лікувалися в стаціонарі з приводу дебюту бронхіальної астми, дало підстави припустити наявність двох фенотипів цього захворювання. Один з них характеризувався транзиторним характером перебігу астми, а інший – її персистуванням. В основі першого вірогідно лежить схильність до інфекційно-запального процесу в дихальних шляхах, а характерною особливістю другого є схильність до алергійного запалення в бронхах.

**Перспективи подальших досліджень** Подальші дослідження передбачають для формування адресних лікувальних і профілактичних заходів провести визначення чинників ризику персистувального і транзиторного перебігу бронхіальної астми, а також діагностичну цінність результатів клініко-лабораторних досліджень.

#### Література

1. Огородова Л.М., Петровская Ю.А., Петровский Ф.И. Новый взгляд на проблему детской астмы: течение заболевания, функция легких и роль ранней фармакотерапии // Пульмонология. – 2003. – №3. – С. 105-109.
2. Douwes J., Gibson P., Pekkanen J., Pearce N. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms // Thorax. – 2002. – Vol. 57, №7. – P.643-648.
3. Landau L.I. Early childhood asthma. Definitions and early natural history // MJA. – 2002. – Vol. 177 (Suppl.). – P.38-39.
4. Martinez F.D. Toward asthma prevention – does all that really matters happen before we learn to read? // NEJM. – 2003. – Vol. 349, №15. – P.1473-1475.
5. McCarthy P.L. Observation scales for febrile children // Pediatrics. – 1982. – Vol. 70. – P.806
6. Robertson C.F. Long-term outcome of childhood asthma // MJA. – 2002. – Vol. 177, №6 (Suppl.). – P.42-44.
7. Rusconi F., Galassi C., Corbo G.M. et al. Risk factors for early, persistent, and late-onset wheezing in young children // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1999. – Vol. 160, №5. – P.1617-1622.
8. Stein R.T., Martinez F.D. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach // Paediatr. Respir. Rev. – 2004. – Vol. 5, №2. – P.155-161.

**КЛИНИКО – ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТРАНЗИТОРНОЙ  
И ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ.  
РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО МНОГОЛЕТНЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

*Л.О.Безруков, Е.К.Колоскова, Т.Л.Безрукова*

**Резюме.** На основании многолетнего проспективного наблюдения за 312 пациентами раннего возраста с дебютом бронхиальной астмы, выявлены два фенотипа этого заболевания: персистирующий, который отличается аллергическим типом воспаления дыхательных путей, и транзиторный, для которого характерны инфекционно-воспалительные изменения в бронхах.

**Ключевые слова:** дети, бронхиальная астма, фенотипы, транзиторный, персистирующий.

**CLINICO – IMMUNOLOGIC CHARACTERISTIC OF TRANSITORY  
AND PERSISTENT BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN  
(THE RESULTS OF A PROSPECTIVE LONG-TERM TRIAL)**

*L.O.Bezrukov, O.K.Koloskova, T.L.Bezrukova*

**Abstract.** On the basis of a long-term prospective follow-up of 312 patients of early age with the incipience of bronchial asthma two phenotypes have been detected: a persistent one, that is distinguished by an allergic type of inflammation in the respiratory tracts and a transitory one which is characterized by infectious-inflammatory changes in the bronchi.

**Key words:** children, bronchial asthma, phenotypes, transitory, persistent.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Т.В.Сорокман

Buk. Med. Herald. – 2007. – Vol.11, №3.- P.3-6

Надійшла до редакції 20.06.2007 року