

Copyright © 2015 by Academic Publishing House *Researcher*

Published in the Russian Federation
European Journal of Medicine. Series B
Has been issued since 2014.
ISSN: 2409-6296
E-ISSN: 2413-7464
Vol. 4, Is. 3, pp. 134-140, 2015

DOI: 10.13187/ejm.s.b.2015.4.134
www.ejournal27.com



UDC 616.248-053.2

The Monitoring Features Under Eosinophilic Phenotype of Bronchial Asthma Among the Children

¹Tatiana Bilous

²Vladymyr Bilous

¹⁻² Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine
E-mail: tanja.vorotnjak@gmail.com

Abstract

Purpose: to study features of monitoring in the dynamics of the basic treatment of eosinophilic phenotype of asthma in school-age children.

Materials and methods. Surveyed 88 school-age children with bronchial asthma. The first group included 45 patients who met eosinophilic phenotype (EFBA) and group II formed the 43 patients with evidence of neutrophilic phenotype (NFBA).

Results and discussion. It should be noted that if the early inflammatory therapy destination exchange only 10.5% of the patients disease was defined as EFBA controlled and the finishing treatment increased the proportion of cases of controlled to 25.6% ($P > 0,05$) and in the second clinical group – at 22.3% of 50.0% patients, $P < 0,05$. Also marked anti-inflammatory effect in both groups in exhaled breath condensate and increase in the lability of the bronchi occurred in 39.1% of children with EFBA, and 60.0% of the representatives of the comparison group.

Conclusions. Thus, in patients with signs of eosinophilic phenotype compared with children with neutrophilic airway inflammation markers hyperresponsiveness and inflammation of the bronchi more expressive as the lability of the respiratory tract. Under the influence of the basic anti-inflammatory treatment in patients with eosinophilic asthma phenotype is a reduction of inflammation of the bronchi, but not lability and hyperresponsiveness.

Keywords: bronchial asthma, children, basic treatment.

Введение

Бронхиальная астма (БА) относится к наиболее распространенным хроническим заболеваниям детского возраста, которые в значительной степени формируют заболеваемость, распространенность патологии детского возраста и инвалидность детей [1, 2]. По данным официальной статистики в Украине распространенность БА среди детей составляет 5,78 на 1000, но реальные цифры более значимые [3].

Сейчас основным направлением лечебной стратегии бронхиальной астмы считается противовоспалительная терапия, целью которой является достижение и удержание контроля заболевания, а также предупреждение развития угрожающих жизни обострений и профилактика осложнений [4], которые, как правило, развиваются при длительном и тяжелом течении болезни [5]. Несмотря на достигнутые успехи в лечении бронхиальной

астмы, следует признать, что оно не в полной мере еще соответствует тем ожиданиям, которые возлагались на противовоспалительную терапию как основу лечения данного заболевания. Еще менее эффективным следует признать профилактические меры, основанные на теории аллергического воспаления дыхательных путей [6-7].

С внедрением в практику цитологического исследования мокроты с определением соотношения клеток воспалительного ответа появилось новое направление в фенотипировании бронхиальной астмы, а именно по типу воспалительной реакции бронхов: эозинофильный, нейтрофильный, пойкилоцитарный (с нормальным соотношением клеточных элементов), и смешанный (с повышением как нейтрофилов, так и эозинофилов) фенотипы БА [8-9]. Но наибольшее распространение получило распределение на эозинофильный и неэозинофильный / нейтрофильный типы воспаления дыхательных путей, ассоциирующие с соответствующими фенотипами бронхиальной астмы [10-11]. Тщательное изучение клинико-anamnestических и параклинических особенностей БА у детей разного возраста позволит установить диагностические критерии и прогностические риски эозинофильного / нейтрофильного фенотипов БА, а также способствовать совершенствованию индивидуализированных лечебно-профилактических мероприятий.

Цель работы: обосновать необходимость разработки индивидуализированных рекомендаций по базисному лечению эозинофильного фенотипа бронхиальной астмы у детей школьного возраста.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели методом простой случайной выборки на базе пульмоаллергологического отделения Областной детской клинической больницы г. Черновцы (Украина) обследовано 88 детей школьного возраста, больных бронхиальной астмой (БА). В зависимости от наличия или отсутствия у них признаков эозинофильного фенотипа (содержание в индуцированной мокроте 3 % и больше эозинофильных лейкоцитов, а при наличии 59 % и больше нейтрофильных лейкоцитов и менее 3 % эозинофильных верифицировали нейтрофильный характер воспаления дыхательных путей), детей распределяли на 2 клинические группы сравнения. В состав первой группы вошли 45 больных, которые соответствовали эозинофильному фенотипу (ЭФБА), а II группу сформировали 43 пациента с признаками нейтрофильного фенотипа (НФБА). По основным клиническим характеристикам группы сравнения были сопоставляемы. Так, возраст больных ЭФБА составлял в среднем $11,2 \pm 0,49$ года, а представителей группы сравнения – $10,5 \pm 0,44$ года ($p > 0,05$). Доля мальчиков составляла 24,4 % и 41,9 % соответственно ($p < 0,05$). Большинство представителей клинических групп сравнения жили в сельских районах: $55,6 \pm 7,5\%$ в I и $53,5 \pm 7,7\%$ во II группе сравнения ($p > 0,05$).

Базисная терапия пациентам групп сравнения предназначалась соответственно степени тяжести заболевания, а для динамической оценки контроля астмы использовали опросник Asthma Control Test (ACT-тест), ответы на вопросы которого оценивали в пределах от 1 до 5 баллов таким образом, что сумма ≥ 20 баллов свидетельствовала о полном контроле, 16-19 баллов - о частичном, а ≤ 15 баллов - о потере контроля над заболеванием.

Активность местного воспалительного процесса дыхательных путей оценивали путем неинвазивного метода определения в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) метаболитов азота монооксида (НМО) по Емченко Н.Л. и соавт. (1981) в модификации Гоженко А.И. (2004).

Неспецифическую гипервосприимчивость бронхов исследовали с помощью ингаляционного спирометрического теста (на спирографе Microlab, Великобритания) с серийными разведениями гистамина дигидрохлорида (SynEx Pharma Technologies, Китай), который распыляли через небулайзер с производительностью 0,22 мл/мин в течение 1 минуты. Тест прекращали при снижении FOV_1 более чем на 20%, или достижении концентрации гистамина 8 мг/мл. Далее вычисляли провокационную концентрацию гистамина ($ПК_{20G}$), вызывавшую снижение FOV_1 на 20%, а гиперреактивность дыхательных путей определяли по данным дозозависимой кривой (ДЗК), которая отражает угол наклона кривой «поток-объем» при проведении пробы. Лабильность бронхов изучали по пробе с физической нагрузкой и последующей ингаляцией быстродействующего β_2 -агониста. При этом лабильность дыхательных путей по данным объема форсированного выдоха на

1 секунде (ФОВ_1) оценивали с помощью показателя лабильности бронхов (ПЛБ), который является суммой значений индекса бронхоспазма (ИБС) в ответ на физическую нагрузку и индекса бронходилатации (ИБД) - показателя бронхомоторной пробы с быстродействующим β_2 -агонистом.

Исследование проведено в соответствии с биоэтическими требованиями в параллельных клинических группах, сформированных методом простой выборки по принципу «случай-контроль». Анализировали результаты исследования с помощью параметрических и непараметрических методов вычисления (для оценки достоверности различий использовали критерий Стьюдента и углового преобразования Фишера), а для оценки эффективности проводимого лечения опирались на приемы клинико-эпидемиологического анализа, в частности, вычисляли показатели снижения абсолютного (САР) и относительного риска (СОР) и минимальное количество больных, которых нужно пролечить для получения одного положительного результата (МКБ).

Результаты и их обсуждение

Вместе с тем показано, что ЭФБА присуще тяжелое течение, в частности, детей с тяжелым течением заболевания зарегистрировано в I группе $62,2 \pm 7,2\%$, а во II группе - только $46,5 \pm 7,6\%$ ($P < 0,05$), случаи среднетяжелого заболевания случались у $33,3 \pm 7,0\%$ и $48,8 \pm 7,6\%$ ($P < 0,05$) больных соответственно, а легкий характер болезни имел место у $4,5\%$ больных ЭФБА и $4,7\%$ представителей II группы ($P > 0,05$).

Сроки, когда состоялся дебют бронхиальной астмы, не отличались в группах сравнения. Так, фенотип так называемой «астмы позднего дебюта» регистрировался в $40,0\%$ случаев в I группе и в $51,2\%$ наблюдений в группе сравнения ($P > 0,05$). Средняя продолжительность заболевания в группах составила $5,9$ и $4,6$ года соответственно ($p > 0,05$).

Следует отметить, что ЭФБА характеризовалась худшими показателями контроля заболевания, в частности, дневные симптомы заболевания с частотой ≥ 1 раза в неделю случались в $60,0\%$ детей I группы и у $48,8\%$ представителей группы сравнения ($P < 0,05$), а персистенция ночных симптомов астмы с частотой ≥ 1 раз / 2 недели в $40,0\%$ и $37,2\%$ соответственно ($P < 0,05$). Использование при необходимости β_2 -агонистов больше 1 раза в день у пациентов с ЭФБА составило $31,0\%$ опрошенных детей, а при НФБА - $20,9\%$ ($P < 0,05$). Ограничение физической активности чувствовали лишь $30,2\%$ больных с НФБА в отличие от больных ЭФБА, $40,0\%$ которых отмечали данный симптом ($P < 0,05$). Частота внеплановых визитов к аллергологу также несколько больше была у пациентов с ЭФБА, в частности, больше 1 визита в месяц ежегодно отмечали $20,0\%$ детей с ЭФБА и $9,3\%$ больных II клинической группы ($P > 0,05$).

Эффективность менеджмента бронхиальной астмы у детей клинических групп сравнения оценена по результатам 3-месячного курса противовоспалительной терапии, которая назначалась пациентам обеих клинических групп согласно существующих рекомендаций исходя из тяжести заболевания. Так, дети I группы получали базисную терапию по GINA-2012 на уровне 1 ступени $8,9\%$, 2 ступени в $35,6\%$ случаев, 3 ступени - $42,2\%$ и 4 ступени - $11,1\%$, а представители II группы - $18,6\%$, $25,6\%$, $44,2\%$ и $11,6\%$ соответственно ($P > 0,05$), то есть базисная терапия у обследованных детей была сопоставима. Результаты оценки уровня контроля над бронхиальной астмой в начале и после курса противовоспалительного лечения приведены в табл. 1.

Как видно из приведенных данных, особенно выразительной положительной клинической динамики в достижении контроля над течением бронхиальной астмы физического напряжения с помощью стандартных лечебных подходов достигнуто не было. Несмотря на лишь некоторые статистически достоверные различия в группах по показателям АСТ-теста в начале курса базисной терапии, все же отмечена незначительная тенденция к улучшению физической активности больных, уменьшению дневных и ночных симптомов заболевания.

Следует подчеркнуть, что если в начале назначения курсовой противовоспалительной терапии только у $10,5\%$ больных ЭФБА заболевание определялось как контролируемое, в $15,7\%$ детей - частично контролируемым, а у $73,6\%$ неконтролируемое, то по завершению лечения доля контролируемых случаев увеличилась до $25,6\%$ ($P > 0,05$), частично контролируемой астмы возросла до $25,6\%$ наблюдений ($P > 0,05$), а неконтролируемая

астма уменьшилась до 48,8% ($P < 0,05$). Во второй клинической группе в начале лечения часть контролируемых и частично контролируемых случаев заболевания совпадала и составляла 22,3% наблюдений, а неконтролируемых – 55,5%. В то же время, по завершению курса базисной терапии полный контроль достигнут у половины (50,0%) больных, а случаи неконтролируемой астмы сократились втрое (16,7%), $P < 0,05$.

Вместе с тем, следует отметить, что противовоспалительный эффект проведенного лечения имел место в обеих клинических группах, учитывая отдельные суррогатные его показатели, в частности содержание метаболитов азота монооксида в КВВ (табл. 2).

Таким образом, отмечен противовоспалительный эффект в обеих группах и тенденцию к уменьшению метаболитов монооксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха. Причем показатели снижения риска наличия интенсивного воспаления бронхов под влиянием проведенного лечения среди больных ЭФБА детей составляли: $SAR = 35,7\%$, $SOP = 41,7\%$, $MKB = 2,8$.

Следует отметить, что, наверное, клинические проявления БА и рычаги ее контроля зависят не только от воспалительных изменений в бронхах, а медируются также другими механизмами. Это частично подтвердилось и тем, что показатели лабильности бронхов под влиянием стандартной базисной противовоспалительной терапии имели лишь тенденцию к увеличению у больных БА (табл. 3).

В целом увеличение ПЛБ после проведенного курса стандартного базисного лечения произошло у 39,1% детей, больных ЭФБА, и в 60,0% представителей группы сравнения. Отмечено вместе с тем, что выразительная лабильность бронхов на уровне ПЛБ $\geq 20,0\%$ случалась в 46,5% случаев у больных I группы до начала терапии и в 52,2% детей по его завершении ($P > 0,05$). В группе больных НФБА указанные значения ПЛБ регистрировались в динамике лечения в 34,8% и 50,0% наблюдений соответственно ($P > 0,05$). Показатели снижения риска наличия приведенных выше признаков лабильности бронхов под влиянием проведенного лечения среди больных НФБА школьников составляли: $SAR = 20,9\%$, $SOP = 41,8\%$, $MKB = 4,8$. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о необходимости разработки индивидуализированного в пределах клинических руководств лечебно-профилактического подхода к группе детей, больных БА.

Это предположение получило подтверждение в результатах анализа показателей неспецифической гипервосприимчивости бронхов к прямому бронхоспазмогенному стимулу (гистамину), в процессе базисного лечения (табл. 4). Как видно из таблицы, под влиянием проведенного курса базисного противовоспалительного лечения признаки гипервосприимчивости бронхов имели тенденцию к снижению в обеих клинических группах.

Особенно выразительные изменения отмечены по средним показателям провокационной концентрации гистамина, вызывающего падение FOV_1 на 20%, у представителей II клинической группы. В то же время, признаки выразительной гиперчувствительности бронхов ($PK_{20G} < 0,25$ мг/мл) сохранялись после курса базисной терапии астмы почти у каждого второго больного ЭФБА (42,1% против 40,6% в начале), а в группе сравнения данное распределение имело следующий характер: 20,0% и 28,6% соответственно ($P > 0,05$).

Выводы

Таким образом, у пациентов с признаками эозинофильного фенотипа по сравнению с детьми с нейтрофильным характером воспаления дыхательных путей маркеры гипервосприимчивости и воспаления бронхов более выразительные, как и лабильность дыхательных путей. Под влиянием базисного противовоспалительного лечения у больных с эозинофильным фенотипом БА происходит уменьшение выраженности воспаления бронхов, но не лабильности и гипервосприимчивости дыхательных путей. Вместе с тем, неполное достижение оптимального клинического контроля над заболеванием (по данным АСТ-теста), а также сохранение признаков лабильности бронхов и их чувствительности к физической нагрузке, требуют разработки индивидуализированного подхода к лечению таких детей.

Примечания:

1. Bousquet J. Do we need new asthma control tests? / Jean Bousquet, Arnaud Bourdin, Pascal Demoly // *ERJ*. 2014. Vol. 44, N. 5. P. 1116-1118.
2. Федосеева Г.Б. Многоликая бронхиальная астма, диагностика, лечение и профилактика. // Под ред. Г.Б. Федосеева, В.И. Трофимова, М.А. Петровой. СПб.: Nordmedizdat, 2011. 344 с.
3. Довідник з алергології / за ред. Б.М. Пухлика. К.: ТОВ «Доктор-Медіа», 2011. 28 с.
4. Meer G. Airway responsiveness to hypertonic saline: dose-response slope or PD₁₅? / G. Meer, G.B. Marks, J.S. Jongstle, B. Brunekreef // *Eur. Respir. J.* 2005. Vol. 25. P. 153-158.
5. Multiple inflammatory hits and the pathogenesis of severe airway disease / I.D. Pavord, S.S. Birring, M. Berry, R.H. Green [et al.] // *Eur. Respir. J.* 2006. Vol. 27. P. 884-888.
6. Green R.H. Stability of inflammatory phenotypes in asthma / R.H. Green, I. Pavord // *Thorax*. 2012. Vol. 2. P. 46-57.
7. Kiley J. Asthma phenotypes / J. Kiley, R. Smith, P. Noel // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2007. Vol. 13, Vol. 1. P. 19-23.
8. Genetic and environmental effects on exhaled nitric oxide and airway responsiveness in a population-based sample of twins / M.B. Lund, J. Kongerud, W. Nystad [et al.] // *Eur. Respir. J.* 2007. Vol. 29. P. 292-298.
9. Ly N.P. Family history, environmental exposures in early life, and childhood asthma / N.P. Ly, J.C. Celedon // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol. 120. P. 271-272.
10. Risk factors for onset of asthma: a 12-year prospective follow-up study / C. Porsbjerg, M-L. von Linstow, C.S. Ulric, S. Nepper-Christensen [et al.] // *Chest*. 2006. Vol. 129. P. 309-316.
11. Green R.H. The reclassification of asthma based on subphenotypes / R.H. Green, C.E. Brightling, P. Bradding // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol. 7, N. 1. P. 43-50.

References:

1. Bousquet J. Do we need new asthma control tests? / Jean Bousquet, Arnaud Bourdin, Pascal Demoly // *ERJ*. 2014. Vol. 44, N. 5. P. 1116-1118.
2. Fedoseeva G.B. Mnogolikaya bronkhial'naya astma, diagnostika, lechenie i profilaktika. // Pod red. G.B. Fedoseeva, V.I. Trofimova, M.A. Petrovoi. SPb.: Nordmedizdat, 2011. 344 s.
3. Dovidnik z alergologii / za red. B.M. Pukhlika. K.: TOV «Doktor-Media», 2011. 28 s.
4. Meer G. Airway responsiveness to hypertonic saline: dose-response slope or PD₁₅? / G. Meer, G.B. Marks, J.S. Jongstle, B. Brunekreef // *Eur. Respir. J.* 2005. Vol. 25. P. 153-158.
5. Multiple inflammatory hits and the pathogenesis of severe airway disease / I.D. Pavord, S.S. Birring, M. Berry, R.H. Green [et al.] // *Eur. Respir. J.* 2006. Vol. 27. P. 884-888.
6. Green R.H. Stability of inflammatory phenotypes in asthma / R.H. Green, I. Pavord // *Thorax*. 2012. Vol. 2. P. 46-57.
7. Kiley J. Asthma phenotypes / J. Kiley, R. Smith, P. Noel // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2007. Vol. 13, Vol. 1. R. 19-23.
8. Genetic and environmental effects on exhaled nitric oxide and airway responsiveness in a population-based sample of twins / M.B. Lund, J. Kongerud, W. Nystad [et al.] // *Eur. Respir. J.* 2007. Vol. 29. P. 292- 298.
9. Ly N.P. Family history, environmental exposures in early life, and childhood asthma / N.P. Ly, J.C. Celedon // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol. 120. P. 271-272.
10. Risk factors for onset of asthma: a 12-year prospective follow-up study / C. Porsbjerg, M-L. von Linstow, C.S. Ulric, S. Nepper-Christensen [et al.] // *Chest*. 2006. Vol. 129. P. 309-316.
11. Green R.H. The reclassification of asthma based on subphenotypes / R.H. Green, C.E. Brightling, P. Bradding // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol. 7, N. 1. P. 43-50.

Таблица 1

Оценка контроля бронхиальной астмы по данным АСТ-теста в процессе базисной терапии (M±m)

Критерии контроля бронхиальной астмы	Оценка контроля, в баллах			
	До базисной терапии		После курса базисной терапии	
	ЭФБА	НФБА	ЭФБА	НФБА
Ограничение физической активности	3,1±0,2	2,7±0,2	4,2±0,2	3,6±0,3
Дневные симптомы	3,0±0,3	2,9±0,2	3,5±0,2	3,6±0,4
Ночные симптомы	3,8±0,3 *	2,8±0,3 *	4,1±0,2	3,7±0,5
Необходимость в β ₂ -агонистах быстрого действия	3,1±0,3	2,5±0,3	3,6±0,3	3,1±0,5
Самооценка контроля	3,1±0,2	3,1±0,2	3,6±0,2	3,4±0,4
Суммарная оценка теста	16,0±0,8 *	13,8±0,7 *	18,9±0,9	17,5±2,0

Примечание: P – критерий Стьюдента, * - достоверная разница в группах

Таблица 2

Динамическая оценка содержания метаболитов НМО в КВВ у детей групп сравнения в процессе базисной терапии (M±m)

Группы сравнения	Содержание метаболитов НМО, мкмоль/мл		P
	До назначения терапии	После завершения курса базисной терапии	
ЭФБА	53,2±4,4	44,8±4,5	>0,05
НФБА	48,6±5,4	37,6±3,3	>0,05
P	>0,05	>0,05	

Примечание: P – критерий Стьюдента

Таблица 3

Показатели лабильности бронхов у детей групп сравнения в процессе базисной терапии (M±m)

Группы пациентов	ИБС (%)		ИБД (%)		ПЛБ (%)	
	А	Б	А	Б	А	Б
ЭФБА	13,0±2,1	12,3±2,4	12,3±1,6	12,3±2,1	24,0±2,8	24,6±3,4
НФБА	8,5±1,5	12,7±3,3	9,7±1,7	13,4±2,8	18,3±2,4	26,1±3,9
P	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание: P – критерий Стьюдента, А - до назначения терапии, Б - после завершения курса базисной терапии

Таблица 4

Показатели гипервосприимчивости бронхов у детей групп сравнения в процессе базисной терапии (M±m)

Группы пациентов	ПК ₂₀ Г (мг/мл)		ДЗК (у.е.)		P в динамике
	До назначения терапии	После завершения курса базисной терапии	До назначения терапии	После завершения курса базисной терапии	
ЭФБА	1,7±0,5	1,6±0,5	1,9±0,2	1,4±0,3	>0,05
НФБА	1,1±0,2	2,4±1,1	1,6±0,1	1,3±0,2	>0,05
P	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	

Примечание: P – критерий Стьюдента

УДК 616.248-053.2

Особенности мониторинга эозинофильного фенотипа бронхиальной астмы у детей

¹Татьяна Михайловна Белоус²Владимир Владимирович Белоус¹⁻²Буковинский государственный медицинский университет, Украина

E-mail: tanja.vorotnjak@gmail.com

Аннотация

Цель исследования: изучить особенности мониторинга в динамике базисной терапии эозинофильного фенотипа бронхиальной астмы у детей школьного возраста.

Материалы и методы. Обследовано 88 детей школьного возраста, больных бронхиальной астмой. В состав первой группы вошли 45 больных, которые соответствовали эозинофильному фенотипу (ЭФБА), а II группу сформировали 43 пациента с признаками нейтрофильного фенотипа (НФБА).

Результаты и их обсуждение. Следует отметить, что если в начале назначения курсовой противовоспалительной терапии только у 10,5% больных ЭФБА заболевание определялось как контролируемое, то по завершению лечения доля контролируемых случаев увеличилась до 25,6% ($P > 0,05$), а во второй клинической группе соответственно с 22,3% наблюдений до 50,0% больных, $P < 0,05$. Также отмечен противовоспалительный эффект в обеих группах по данным конденсата выдыхаемого воздуха, а увеличение показателей лабильности бронхов произошло у 39,1% детей, больных ЭФБА, и в 60,0% представителей группы сравнения.

Выводы. У пациентов с признаками эозинофильного фенотипа по сравнению с детьми с нейтрофильным характером воспаления дыхательных путей маркеры гипервосприимчивости и воспаления бронхов более выразительные, как и лабильность дыхательных путей, причем под влиянием базисного лечения происходит уменьшение выраженности воспаления бронхов, но не лабильности и гипервосприимчивости дыхательных путей.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, базисное лечение.