

УДК 616.248-053.2-08:616.233

О.О. Шахова

## ПОКАЗНИКИ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ ГІПЕРСПРИЙНЯТЛИВОСТІ БРОНХІВ У ДІТЕЙ ІЗ ФЕНОТИПОМ АСТМИ ПІЗЬНОГО ПОЧАТКУ ЗАЛЕЖНО ВІД АЦЕТИЛЯТОРНОГО СТАТУСУ

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

**Резюме.** У статті представлені результати аналізу показників неспецифічної гіперреактивності бронхів у 72 дітей, які страждають на бронхіальну астму пізнього початку (дебют захворювання після шести років). Встановлено, у дітей, хворих на бронхіальну астму пізнього початку зі швидким типом ацетилювання порівняно до повільних ацетиляторів, підвищувався відносний ризик

виразної гіперчутливості дихальних шляхів у 3,2 раза, при співвідношенні шансів даної події, що дорівнює 4,0.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, діти, фенотипи, лабільність бронхів, гіперсприйнятливості, гіперреактивність.

**Вступ.** Бронхіальна астма (БА) наразі залишається вагомим проблемою дитячої алергології [1]. У хворих на БА формуються і взаємно посилюють один одного такі характерні для даного захворювання феномени: запалення бронхів, їх ремоделювання та підвищена сприйнятливості до специфічних і неспецифічних бронхоспазмогенних стимулів [3]. БА є гетерогенним захворюванням і може вирізнятися клінічними розбіжностями залежно від фенотипу захворювання та віку дитини. Наразі астма дитячого віку розглядається як сукупність окремих фенотипів із визначеними механізмами розвитку і прогресування [4]. Вплив віку, в якому виникли перші симптоми БА на її перебіг, характеризується суперечливими даними, можливо, зумовленими „помилкою пам'яті” [5]. Так, одні автори асоціюють ризик тривалого персистування захворювання з його початком у ранньому дитячому віці, а інші – у віці старше шести років, так званий фенотип астми пізнього початку [7]. Фенотип астми пізнього початку окремі автори пов'язують пізній дебют астми з клінічними проявами атопії (екземою, алергічним ринітом, кон'юнктивітом, харчовою алергією), еозинофілією та/або підвищенням рівнем загального IgE у крові. Відмічено, що в дітей із пізнім дебютом БА гіршим є прогноз щодо одужання, тому рекомендується активніша лікувальна тактика [6].

Виходячи з цього, доцільним вважалось проаналізувати з позицій доказової медицини показники, що відображають характерний феномен захворювання – гіперреактивність бронхів залежно від даного фенотипу, для вдосконалення індивідуальних лікувально-профілактичних заходів [3].

**Мета дослідження.** Оцінити показники неспецифічної реактивності бронхів у дітей, хворих на астму пізнього початку, з урахуванням ацетиляторного статусу.

**Матеріал і методи.** На базі пульмонологічного відділення ОДКЛ (м. Чернівці) обстежено 72 дитини, які страждають на БА пізнього початку (дебют захворювання після шести років). Пацієнти були згруповані у дві клінічні групи спостереження, залежно від ацетиляторного статусу.

До першої клінічної групи (I) увійшли 34 дитини із фенотипом БА пізнього початку та повільним характером ацетилювання, а другу (II) групу сформували 38 дітей, хворих на БА пізнього початку, зі швидким ацетиляторним фенотипом. Середній вік представників I клінічної групи становив  $11,3 \pm 0,6$  року, дітей групи порівняння –  $11,1 \pm 3,4$  року ( $p > 0,05$ ). За основними клінічними ознаками групи порівняння вірогідно не відрізнялися.

Лабільність бронхів визначали згідно з рекомендаціями [4,6] шляхом оцінки їх реакції на дозоване фізичне навантаження (ДФН) та інгаляцію  $\beta_2$ -агоніста короткої дії (200 мкг салбутамолу) з наступним обчисленням показника лабільності бронхів як суми його компонентів – індексів бронхоспазму (ІБС):  $ІБС = ((ОФВ_1 \text{ вих.} - ОФВ_1 \text{ після ДФН}) / ОФВ_1 \text{ вих.}) \times 100\%$ ; та бронходилатації (ІБД):  $ІБД = ((ОФВ_1 \text{ після інгаляції салбутамолу} - ОФВ_1 \text{ вих.}) / ОФВ_1 \text{ вих.}) \times 100\%$ .

Дослідження гіперсприйнятливості бронхів до прямих спазмогенних чинників проводили за допомогою стандартизованого інгаляційного спірометричного тесту з гістаміном з урахуванням рекомендацій щодо стандартизації дослідження [6]. Показники порогової концентрації гістаміну ( $ПК_{20}\Gamma$ ) застосовували для визначення гіперчутливості дихальних шляхів [7].

Окрім того, визначали генетичний маркер – характер ацетилювання за методом В.М. Пребс-тинг – В.І. Гаврилова у модифікації Тимофєєвої, що характеризував особливості II фази системи біотрансформації ксенобіотиків.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили з позиції біостатистики. Для оцінки діагностичної цінності тестів визначали їх чутливість, специфічність, передбачувану цінність позитивного та негативного результату та відношення правдоподібності результатів тесту. Оцінка ризику реалізації події проводилася з урахуванням вірогідності величин відносного ризику, співвідношення шансів та посттестової ймовірності, а також визначення їх довірчих інтервалів [2].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Проведено оцінку показників сприйнятливості бронхів до непрямого стимулу (бігу) у дітей груп

Таблиця 1

## Показники лабільності бронхів у дітей груп порівняння залежно від типу ацетилювання (M±m)

Тип ацетилювання	Індекс бронхоспазму, %	Індекс бронходилатації, %	Показник лабільності бронхів, %
Повільний (n=34)	16,0±2,9	12,0±2,4	28,0±4,2
Швидкий (n=38)	7,3±2,6	11,0±2,3	18,5±2,4
P	<0,05	>0,05	>0,05

Примітка. P – критерій вірогідності за Стьюдентом

Таблиця 2

## Показники лабільності бронхів різного калібру у дітей клінічних груп (M±m)

Калібр бронхів	Показники лабільності, %	I – група (n=34)	II – група (n=38)	P
Дрібний калібр	ІБС	13,4±4,6	9,1±3,9	>0,05
	ІБД	25,3±3,8	22,4±5,3	>0,05
	ПЛБ	42,1±5,3	31±4,7	>0,05
Середній калібр	ІБС	19,4±3,6	11,1±3,7	>0,05
	ІБД	28,3±5,1	23,5±4,7	>0,05
	ПЛБ	48,1±6,6	32,6±5,1	>0,05
Великий калібр	ІБС	17,7±3,7	14,1±3,4	>0,05
	ІБД	29,3±7,7	20,6±4,5	>0,05
	ПЛБ	47,4±7,9	34±5,1	>0,05

Примітка. P – критерій вірогідності за Стьюдентом

Таблиця 3

## Показники гіперсприйнятливості бронхів до серійних розведень гістаміну у дітей клінічних груп (M±m)

Клінічні групи	ПК20Г, мг/мл	ПД20Г, мг	ДЗК, у.о.
Повільний (n=34)	3,4±1,3	0,5±0,2	1,8±0,2
Швидкий (n=38)	1,3±0,4	0,3±0,09	1,7±0,2
P	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. P – критерій вірогідності за Стьюдентом

порівняння залежно від швидкості ацетилювання, а також визначені середні значення інтегративного показника лабільності бронхів (ПЛБ) та його компонентів (табл. 1).

Виходячи з наведених даних, виявлена тенденція до виразнішої лабільності бронхів (переважно за рахунок значного бронхоспазму бронхів у відповідь на дозоване фізичне навантаження) у дітей із пізньою БА за наявності повільного ацетиляторного статусу порівняно зі швидкими «ацетиляторами». Так, позитивна бронхоспастична проба спостерігалася у 44,2 % пацієнтів із повільним характером ацетилювання та лише у 26,0 % дітей зі швидким ацетиляторним статусом ( $P < 0,05$ ). Показники ризику наявності бронхоспазму дихальних шляхів у відповідь на дозоване фізичне навантаження у хворих із повільним ацетиляторним фенотипом порівняно до швидких «ацетиляторів» дорівнювали: відносний ризик –

1,7 [95 %ДІ: 1,04-2,6], при співвідношенні шансів – 2,2 [95 %ДІ: 0,8-5,9]. Разом із тим повільний ацетиляторний фенотип підвищував відносний ризик виразної лабільності бронхів у 2,9 раза [95 %ДІ: 1,9-4,6] при співвідношенні шансів – 4,7 [95 %ДІ: 1,6-14,2].

Оскільки показник лабільності бронхів є інтегральним та відображає сумарну відповідь бронхів на дозоване фізичне навантаження та інгаляцію сальбутамолу, виразнішими його значення виявилися в дітей із повільним ацетиляторним статусом. Зокрема, виразна лабільність бронхів (ПЛБ більше 25 %) притаманна майже кожному другому пацієнту I групи з повільним ацетиляторним статусом (47,0 %) та лише кожному п'ятому хворому (16,0 %) з фенотипом швидких ацетиляторів ( $P > 0,05$ ).

Для детальнішого аналізу чутливості дихальних шляхів до дозованого фізичного навантажен-

ня, з урахуванням бронходилатуючого ефекту  $\beta_2$ -адреноміметика, проведена оцінка показників їх лабільності на рівні бронхів різного калібру (табл. 2).

Таким чином, встановлено тенденцію до виразнішої лабільності на усіх рівнях бронхів у дітей, хворих на БА пізнього початку з повільним характером ацетилювання, за рахунок бронхоспастичного та дилатаційного компонентів.

При аналізі дилатаційної реакції бронхів на інгаляцію  $\beta_2$ -агоніста короткої дії, на рівні дихальних шляхів дрібного калібру ІБД не перевищував 15 % більше, ніж у кожного другого пацієнта (60 %) зі швидким ацетиляторним статусом проти 38 % хворих групи порівняння ( $P < 0,05$ ). Водночас надмірна бронходилатація (ІБД більше 30 %) вірогідно частіше реєструвалася у дітей із повільним ацетиляторним фенотипом астми пізнього початку (32,0 %), ніж у хворих зі швидким характером ацетилювання (25 %,  $P < 0,05$ ).

У таблиці 3 наведені показники гіперсприйнятливості бронхів до прямого бронхоспазмозгенного стимулу в дітей груп порівняння.

Наведені результати дають підстави вважати, що при аналізі показників гіперсприйнятливості дихальних шляхів пацієнтів груп порівняння, встановлена тенденція до більш виразної гіперсприйнятливості бронхів до гістаміну в дітей зі швидким характером ацетилювання по відношенню до дітей І клінічної групи. Так, відмічено, що виразна гіперсприйнятливості бронхів ( $PK_{20G} < 2,0$  мг/мл) спостерігається у 25 % представників ІІ клінічної групи та у 8 % дітей групи порівняння. Показники ризику розвитку виразної гіперчутливості дихальних шляхів у дітей, хворих на БА пізнього початку зі швидким типом ацетилювання, порівняно до повільних ацетиляторів дорівнювали: відносний ризик – 3,2 (95 % ДІ: 2,0-5,2), при співвідношенні шансів 4,0 (95 % ДІ: 0,7-21,6).

Таким чином, наведені вище результати оцінки ризику розвитку неспецифічної гіперсприйнятливості дихальних шляхів у хворих на БА пізнього початку, залежно від характеру ацетиляторних процесів, дають підстави вважати, що в представлених популяціях дітей збільшується ризик розвитку неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів до непрямих бронхоспазмозгенних стимулів у дітей із повільним типом ацетилювання за рахунок лабільності бронхів. Гіперчутливість дихальних шляхів до прямих спазмогенних стимулів при проведенні бронхопровокаційної

проби з гістаміном вища у дітей, хворих на БА пізнього початку за швидкого ацетиляторного статусу, що можна використовувати для вирішення клінічного завдання з оптимізації контролюючого лікування.

### Висновки

1. Дітям, хворим на бронхіальну астму пізнього початку з повільним ацетиляторним статусом, притаманна тенденція до виразнішої лабільності бронхів, різного калібру як за рахунок бронхоспастичної, так і дилатаційної компоненти.

2. Повільний ацетиляторний фенотип підвищував відносний ризик виразної лабільності бронхів у 2,9 раза [95 % ДІ: 1,9-4,6] при співвідношенні шансів – 4,7 [95 % ДІ: 1,6-14,2].

3. У дітей із фенотипом астми пізнього початку з швидким ацетиляторним статусом спостерігалася виразніша гіперсприйнятливості дихальних шляхів до гістаміну.

4. Показники ризику розвитку виразної гіперчутливості дихальних шляхів у дітей, хворих на бронхіальну астму пізнього початку зі швидким типом ацетилювання, порівняно до повільних ацетиляторів дорівнювали: відносний ризик – 3,2 (95 % ДІ: 2,0-5,2), при співвідношенні шансів 4,0 (95 % ДІ: 0,7-21,6).

**Перспективи подальших досліджень** полягають у визначенні у дітей із фенотипом астми фізичного зусилля параклінічних маркерів, які відображають основні характеристики захворювання – запалення та гіперсприйнятливості бронхів.

### Література

1. Беш Л.В. Прогноз і особливості вікової трансформації бронхіальної астми у дітей / Л.В. Беш, І.З. Мушак // Укр. пульмонолог. ж. – 2007. – № 4. – С. 56-59.
2. Біостатистика: [за ред. проф. В.Ф. Москаленка]. – К.: Книга плюс, 2009. – 184 с.
3. Лапшин В.Ф. Астма-фенотипи в детском возрасте / В.Ф. Лапшин, Т.Р. Уманец // Здоров'я України. – 2009. – № 4/1. – С. 12-14.
4. Новик Г.А. Спирометрия и пикфлоуметрия при бронхиальной астме у детей (практика оценки и мониторинга): уч. пособие [под ред. проф. И.М. Воронцова] / Г.А. Новик, А.В. Боричев. – СПб.: ГПМА, 2007. – 68 с.
5. Anderson S.D. The use of bronchial provocation tests for identifying asthma / S.D. Anderson, R. Freed, J. Wyndham // Respiratory Medicine. – 2002. – Vol. 3. – P. 77-85.
6. Castro-Rodriguez J.A. The Asthma Predictive Index / J.A. Castro-Rodriguez // Curr. Allergy Clin. Immunol. – 2011. – Vol. 11 (3). – P. 157-161.
7. Juniper E.F. Histamine and Methacholine inhalation tests / E.F. Juniper, D.W. Cockcroft, F.E. Hargreave. – Lund, Sweden, 1994. – 51 p.

## ПОКАЗАТЕЛИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ГИПЕРВОСПРИИМЧИВОСТИ БРОНХОВ У ДЕТЕЙ С ФЕНОТИПОМ АСТМЫ ПОЗДНЕГО НАЧАЛА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АЦЕТИЛЯТОРНОГО СТАТУСА

*О.А.Шахова*

**Резюме.** В статье представлены результаты анализа показателей неспецифической гиперреактивности бронхов у 72 детей, страдающих бронхиальной астмой позднего начала (дебют заболевания после шести лет). Установлено, что у детей страдающих бронхиальной астмой позднего начала с быстрым типом ацетилювания по сравне-

нию к медленным ацетиляторам увеличивался относительный риск выраженной гиперчувствительности дыхательных путей в 3,2 раза, при соотношении шансов данного события, равный 4,0.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, фенотипы, лабильность бронхов, гипервосприимчивость, гиперреактивность.

**INDICATORS OF THE NONSPECIFIC BRONCHIAL HYPERSUSCEPTIBILITY IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA LATE-ONSET PHENOTYPE DEPENDING ON THE ACETYLATED STATUS**

*O.O. Shahova*

**Abstract.** The results of the analysis of indicators of nonspecific bronchial hyperreactivity in 72 children suffering from late-onset asthma (onset of the disease after six years old) are presented in the article. It was established, that the relative risk of a distinct hypersensitivity of the airways increased by 3.2 times, the odds ratio of the event was equal to 4.0, in children with late-onset asthma late with rapid type of acetylation as compared to slow acetylators.

**Key words:** bronchial asthma, children, phenotypes, bronchial lability, hyperresponsiveness, hyperreactivity.

Higher State Educational Institution of Ukraine “Bukovinian State Medical University” (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Т.В. Сорокман

Buk. Med. Herald. – 2016. – Vol. 20, № 1 (77). – P. 180-183

Надійшла до редакції 26.01.2016 року