

УДК 616.248-053.26: 616.33 J: 616-097

Є.П. Ортеменка

Буковинський державний медичний
університет, м. ЧернівціПОКАЗНИКИ ГІПЕРСПРИЙНЯТЛИВОСТІ
БРОНХІВ ПРИ РІЗНИХ ТИПАХ
ЗАПАЛЕННЯ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У
ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ
ШКОЛЯРІВ**Ключові слова:** бронхіальна астма,
діти, типи запалення, гіперсприй-
нятливості бронхів.**Резюме.** Шляхом цитологічного дослідження індукованого мокротиння у 73 школярів, хворих на бронхіальну астму (БА), еозинофільний тип запалення бронхіального дерева встановлено у 42 дітей (57,5%), а нееозинофільний - у 31 пацієнта (42,5%). У всіх дітей, які не мали протипоказів до проведення провокаційних тестів, у післянападному періоді визначали гіперсприйнятливості бронхів на неспецифічні непрямі (на фізичне навантаження) та прямі (проба з гістаміном) подразники. Відзначено, що для пацієнтів із еозинофільним типом запалення дихальних шляхів характерна підвищена лабільність та реактивність бронхів на непрямі подразники. Водночас, для хворих на нейтрофільний тип БА характерна більш висока гіперчутливість бронхів на гістамін. Незважаючи на це, показники гіперсприйнятливості дихальних шляхів недоцільно застосовувати для встановлення їх типу запалення через низьку специфічність та чутливість тестів.**Вступ**

Бронхіальна астма - це хронічне захворювання дихальних шляхів, що характеризується запаленням бронхів, зворотною обструкцією бронхіального дерева та гіперсприйнятливостю дихальних шляхів (ДШ).

Гіперсприйнятливості дихальних шляхів (ГСДШ) - це стан, який характеризується підвищеною їх реакцією на різноманітні стимули, які призводять до обструкції бронхів при потужності впливу, що не викликає подібної реакції в більшості здорових осіб. Умовно виділяють специфічну (до алергенів) та неспецифічну (до різних хімічних, фізичних та фармакологічних подразників) гіперсприйнятливості. Для вивчення ГСДШ у дитячому віці використовуються бронхопровокаційні тести з різними подразниками, які розподіляють на прямі (гістамін, метахолін) і непрямі (неізотонічні аерозолі, фізичне навантаження, холодне та сухе повітря, ізокапнічна гіпервентиляція, аденозин, брадикінін). Термін "гіперсприйнятливості дихальних шляхів" та його синоніми "гіперсприйнятливості бронхів" (ГСБ) та "гіпервідповідь" дихальних шляхів (бронхів) рекомендується як узагальнене поняття. Складовими ГСБ є їх "гіперчутливість" та "гіперреактивність". Гіперчутливість бронхів (ГЧБ) полягає у підвищенні чутливості (тобто зниження порогу чутливості) до певного подразника, а під гіперреактивністю розуміють збільшення швидкості реакції на провокуючий фактор. Гіперчутливість та гіперреактивність

специфічно визначають відповідно як зміщення вліво та збільшення кута нахилу кривої доза-ефект, що будується під час провокаційного тесту.

Накопичені дані дають підстави вважати, що запалення ДШ є основним фактором розвитку ГСДШ при БА. Проте, роль типу запалення бронхіального дерева (еозинофільного та нееозинофільного/нейтрофільного) у формуванні ГСБ залишається дискусійним питанням [3,6,8].

Мета дослідження

Вивчити показники гіперсприйнятливості бронхів при різних типах запалення дихальних шляхів для оптимізації індивідуалізованої протирецидивної терапії бронхіальної астми.

Матеріал і методи

На базі пульмонологічного відділення ОДКЛІ №1 м. Чернівці обстежено 73 дитини шкільного віку, хворих на БА.

Усім хворим у післянападному періоді БА проводився цитологічний аналіз мокротиння, отриманого методом індукції з використанням серійного розведення натрію хлориду (NaCl) за методом Pavord I.D. et al. [8].

Еозинофільний характер запалення дихальних шляхів діагностували за наявності в мокротинні 3% і більше еозинофільних лейкоцитів [8,10,11]. Неозинофільний тип запалення бронхів діагностували при відносному вмісті у цитограмі клітинного осаду менше ніж 3% еозинофілів або за їх відсутності [2,8,10].

На підставі результатів цитологічного дослідження мокротиння сформовано дві клінічні групи спостереження. Першу (I) клінічну групу склали 42 пацієнта (57,5%) із еозинофільним типом запалення ДШ, який асоціює з алергічною (еозинофільною) формою БА. До другої (II) клінічної групи порівняння увійшла 31 (42,5%) дитина із не еозинофільним (нейтрофільним) типом запалення бронхів, який асоціює з неалергічною (нееозинофільною/нейтрофільною) формою БА.

Усім дітям, які не мали протипоказів, після повного купірування нападу та відміни медикаментів, які могли вплинути на результати обстеження, проводилася спірометрія з неспецифічними провокаційними пробами.

Для відносної стандартизації тестів на лабільність бронхів: проба з фізичним навантаженням із наступною інгаляцією бронходилататорів, використовували протокол [9] з урахуванням рекомендацій [1,7]. При цьому лабільність дихальних шляхів (ЛДШ) за даними форсованого видиху на 1 секунді (ФОВ₁) оцінювали за допомогою "показника лабільності бронхів" (ПЛБ), який можна розглядати як суму величин індексу бронхоспазму (ІБС) та індексу бронходилатації (ІБД). Величина ПЛБ більше 20% звичайно асоціює з підвищеною реактивністю бронхів [1,9].

Дослідження неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів на прямі подразники проводили за допомогою інгаляційного спірометричного тесту із серійними розчинами гістаміну [7] з урахуванням рекомендацій щодо стандартизації дослідження [3,12]. Тест припиняли, якщо ФОВ₁ зменшувався на 20% та більше, а також при досягненні концентрації гістаміну 8 мг/мл. Провокаційну дозу (ПК₂₀, мг/мл) та провокаційну дозу (ПД₂₀, мг), що спричиняли падіння ФОВ₁ на 20% від вихідного рівня, обчислювали лінійною інтерполяцією між двома останніми точками побудованого графіку "доза-ефект" відповідно формули [4,7]. Показники ПК₂₀ та ПД₂₀ застосовували для визначення гіперчутливості ДШ: чим нижче ці показники, тим вище гіперчутливість.

Водночас гіперреактивність бронхів (ГРБ) визначали за даними дозозалежної кривої (ДЗК). При цьому вважали, що чим вище показник ДЗК, тим вища ГРБ [3,12].

Показники ЛДШ та реактивності бронхів на фізичне навантаження з наступною пробєю із сальбутамолом визначили в I групі в 42 хворих, а в II - у 31 пацієнта. За даними проби на гістамін, ГРБ та ГЧБ досліджено у 31 дитини в I групі, а в II клінічній групі - у 25 хворих.

За основними клінічними ознаками групи порівняння були зіставленими. Так, у I групі було

27 хлопчиків (64,3±7,4%) та 15 дівчаток (35,7±7,4%), а середній вік хворих становив 12,5±3,0 років. У II клінічній групі порівняння хлопчиків було 18 (58±8,9%) (P>0,05) та 13 (42±8,9%) дівчаток (P>0,05), а середній вік пацієнтів становив 11,3±2,5 року (P>0,05). У сільській місцевості проживали: в I групі 27 дітей (64,3±7,4%), а в II групі - 23 хворих (74,2±7,9%, P>0,05).

Отримані дані аналізувалися методами біостатистики та клінічної епідеміології з визначенням специфічності (СТ) та чутливості (ЧТ) тестів.

Обговорення результатів дослідження

За результатами клінічного обстеження в групі з еозинофільною формою БА атопічну форму захворювання діагностовано у 32 пацієнтів (76,2±6,6%), змішану - у 10 хворих (23,8±6,6%), а в групі нееозинофільною БА - у 13 (42±8,9%) (P<0,02) та 18 дітей (58±8,9%) відповідно (P<0,02). За ступенем тяжкості перебігу захворювання в I групі легка персистуюча БА спостерігалася в 10 хворих (23,8±6,6%), середньотяжкий персистуючий перебіг реєструвався в 19 дітей (45,2±7,7%) та тяжка персистуюча астма - в 13 пацієнтів (31±7,1%, P>0,05). У школярів II групи порівняння відповідна тяжкість перебігу БА реєструвалася в 8 (25,8±7,9%), 19 (61,3±8,7%) та 4 (12,9±6,0%) хворих відповідно (P>0,05).

Варто підкреслити, що догримання протоколів проведення провокаційних проб, а також умов безпечності її виконання, дозволило уникнути небажаних реакцій та ускладнень у всіх обстежених дітей.

У таблиці наведені спірографічні показники ГСДШ за даними неспецифічних провокаційних тестів у групах порівняння.

Не дивлячись на те, що в групах порівняння не виявлено розбіжностей у показниках ЛДШ, у хворих із еозинофільним типом запалення бронхів характерна тенденція до збільшення ГСДШ до непрямих та неспецифічних подразників за даними ПЛБ. Так, ПЛБ більше ніж 20% відмічено у 52,4±7,7% дітей із еозинофільною БА, а у хворих групи порівняння - у 29,0±8,1% спостережень (P<0,05). Ця підвищена відповідь бронхів на непрямий провокаційний подразник, напевно, відображує клітинний компонент бронхообструкції, який полягає у вивільненні з гранулоцитів ДШ великої кількості бронхоконстрікторних медіаторів у відповідь на зміну осмолярності бронхіального секрету [3,5,7]. На це непрямі вказує наявність вірогідного позитивного зв'язку між показником лабільності бронхів ФОВ₁ та вмістом еозинофілів у мокротинні (r=0,4; P=0,01).

Таблиця

Спірографічні показники гіперсприйнятливості бронхів за даними неспецифічних провокаційних тестів на непрямі та прямі подразники у дітей груп порівняння

Клінічна група	Проба з фізичним навантаженням, %			Проба з гістаміном		
	ПЛБ	ІБС	ІБД	ПК ₂₀ , мг/мл	ПД ₂₀ , мг	ДЗК, у.о.
I	24,6±3,2	7,01±2,3	16,5±2,2	2,9±0,7	0,6±0,2	1,9±0,15
II	18,7±3,5	7,62±1,7	12,8±3,1	2,2±0,6	0,5±0,1	1,7±0,13
P - немає відмінностей (НВ)	НВ	НВ	НВ	НВ	НВ	НВ

Відмічено, що у дітей обох груп спостереження підвищена лабільність бронхів визначалася, в основному, позитивною відповіддю на інгаляційні β_2 -агоністи, що свідчило про наявність прихованого бронхоспазму. При цьому в дітей із алергічною формою захворювання відмічалася тенденція до більш високої гіпервідповіді ДШ на інгаляцію салбутамолу. Так, ІБД більше ніж 12% зареєстровано у дітей I клінічної групи в 52±7,7% випадків, а у хворих II групи порівняння - в 32±8,4% випадків ($P>0,05$).

Для еозинофільної БА характерним є підвищена лабільність бронхів за даними ПЛБ та ІБД (відношення шансів = 2,7; 95%ДІ=1-7,2). Попри це, ПЛБ більше ніж 20% та ІБД із розподільною точкою $>12\%$ не можуть використовуватися як маркери еозинофільного запалення в зв'язку з низькою чутливістю та специфічністю тестів (ЧТ= 52%, СТ= 71%).

Варто зазначити, що, незважаючи на те, що у хворих на алергічну БА

зареєстровано зворотний корелятивний зв'язок між кількістю еозинофілів у мокротинні та показниками ГЧБ: ПК₂₀ та ПД₂₀ ($r = -0,4$; $P=0,045$), тенденція до більш високої чутливості бронхів на гістамін відмічено в дітей з нееозинофільною БА. Так, в II групі ПК₂₀ <3 мг/мл та ПД₂₀ $<0,7$ мг визначено у 21 хворих (84±7,3%), а в I групі - у 24 пацієнтів (73±7,9%) ($P>0,05$). Але, наявність ПК₂₀ <3 мг/мл та ПД₂₀ $<0,7$ мг, незважаючи на високу чутливість тесту (ЧТ= 84%), не може використовуватися як маркер нееозинофільного запалення в зв'язку з тим, що частота помилково позитивних результатів відмічалася в 73% дітей.

При порівнянні реактивності бронхів в обох групах спостереження, більш висока ГРБ відмічалася при еозинофільній астмі. Так, рівень ДЗК більший ніж 2,5 у.о. в I групі порівняння реєструвався у 33,3±8,5% випадків, а при нейтрофільній астмі - у 12±6,5% пацієнтів ($P<0,05$). Наявність позитивного корелятивного зв'язку між показником ДЗК та вмістом еозинофілів в мокротинні в хворих на еозинофільну БА ($r=0,35$; $P=0,046$)

також, напевно, свідчила про вплив цитологічного складу секрету ДШ на формування гіперреактивності бронхів у хворих на бронхіальну астму [4,5,6]. Але, не дивлячись на тенденцію до більш високої ГРБ при еозинофільній астмі, показник ДЗК при дискримінаційній точці $>2,5$ у.о., незважаючи на високу специфічність тесту (СТ=88%), недоцільно використовувати для верифікації еозинофільного типу запалення ДШ через низьку чутливість (ЧТ=33%) тесту.

Висновки

1. Відмічено, що для бронхіальної астми із еозинофільним типом запалення дихальних шляхів характерна підвищена лабільність та реактивність бронхів на неспецифічні як прямі, так і непрямі подразники. Водночас, нейтрофільний тип запалення дихальних шляхів характеризується більш високою гіперчутливістю бронхів на гістамін.

2. Показники гіперсприйнятливості бронхів, зокрема, показники ПЛБ більше ніж 20% та ІБД із розподільною точкою $>12\%$; ПК₂₀ >3 мг/мл та ПД₂₀ $>0,7$ мг; рівень ДЗК більший ніж 2,5 у.о., недоцільно використовувати для виявлення еозинофільної форми бронхіальної астми у дітей шкільного віку через низьку специфічність та чутливість тестів.

Перспективи подальших досліджень

Для підвищення ефективності контролю над бронхіальною астмою дослідити клінічні особливості еозинофільної та нееозинофільної форми захворювання при різних типах запалення дихальних шляхів.

Література. 1. Новик Г.А., Боричев А.В. Спирометрия и пикфлоуметрия при бронхиальной астме у детей (практика оценки и мониторинга) // Уч. пособие под ред. проф. Воронцова И.М. - СПб.: ГПМА. - 2007. - 68 с. 2. Bel F.H. Clinical phenotypes of asthma // Curr. Opin. Pulm. Med. -2004.- Vol.10.-P.44-50. 3. Downie S.R. Ventilation heterogeneity is a major determinant of airway hyperresponsiveness in asthma, independent of airway inflammation // Thorax. -2007.-Vol.62.-P.684-689. 4. Freed R., Anderson S.D., Wyndham J. The use of bronchial provocation tests for identifying asthma // ADI Health. - 2002.- Vol.3.- P.77-85. 5. Hallstrand T.S., Moody M.W. Inflammatory basis of exercise-induced bronchoconstriction // Am.

J. Respir. Crit. Care Med. - 2005. - Vol. 172. - P. 672-686. 6. Joos G.F. Do measures of bronchial responsiveness add information in diagnosis and monitoring of patients with asthma? // Eur. Respir. J. - 2001. - Vol. 18. - P. 439-441. 7. Joos G.F., O'Connor B. et al. Indirect airway challenges // Eur. Respir. J. - 2003. - Vol. 21. - P. 1050-1068. 8. Pavord I.D. Non-eosinophilic asthma and the innate immune response // Thorax. - 2007. - Vol. 62. - P. 193-194. 9. Silverman M., Anderson S.D. Standardization of exercise tests in asthmatic children // Arch. Dis. Child. - 1972. - Vol. 47. - P. 882-889. 10. Simpson J.L., Grissell T.V. et al. Innate immune activation in neutrophilic asthma and bronchiectasis // Thorax. - 2007. - Vol. 62. - P. 211-218. 11. Tsoumakidou M., Papadopoulou E. et al. Airway inflammation and cellular stress in noneosinophilic atopic asthma // Chest. - 2006. - Vol. 129, N5. - P. 1194-1202. 12. Turner S.W., Palmer L.J. et al. Determinants of airway responsiveness to histamine in children // Eur. Respir. J. - 2005. - Vol. 25. - P. 462-467.

ПОКАЗАТЕЛИ ГИПЕРВОСПРИИМЧИВОСТИ БРОНХОВ ПРИ РАЗНЫХ ТИПАХ ВОСПАЛЕНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ШКОЛЬНИКОВ

Е.П. Ортеменка

Резюме. Путем цитологического исследования индуцированной мокроты у 73 школьников, больных бронхиальной астмой, установлен эозинофильный тип воспаления бронхиального дерева у 42 детей (57,5%), а незозинофильный - у 31 пациента (42,5%). У всех детей, которые не имели противопоказаний к проведению провокационных тестов, в послеприступный период определяли гипервосприимчивость бронхов на неспецифические непрямые (на физическую нагрузку) и прямые (проба с гистамином) раздражители. Отмечено, что для пациентов с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей характерна повышенная лабильность и реактивность бронхов на непрямые раздражители. Одновременно, для больных с нейтрофильным типом бронхиальной астмы характерна более высокая гиперчувств-

тельность бронхов на гистамин. Однако, показатели гипервосприимчивости дыхательных путей целесообразно использовать для установления их типа воспаления вследствие низких специфичности и чувствительности тестов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, типы воспаления, гипервосприимчивость бронхов.

BRONCHIAL HYPERRESPONSIVENESS WITH DIFFERENT TYPES OF AIRWAYS INFLAMMATION IN SCHOOLAGE CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

Ye.P. Ortemenka

Abstract. The eosinophilic type of bronchial tree inflammation has been identified in 55,9% of the cases, whereas the non-eosinophilic type - in 44,1% of the patients by means a cytological investigation of induced sputum in 73 school age children with bronchial asthma (BA). Also the bronchial hyperresponsiveness to nonspecific indirect (exercise) and direct (histamine test) stimuli was determined during postattack stage of asthma in all children that did not have contra-indications. It has been marked that for patients with eosinophilic inflammation type of airways is typical increased bronchial lability and reactivity on the indirect stimuli. At once for patients with neutrophilic type of BA is typical the higher bronchial hypersensitivity to histamine. Despite this, indices of the bronchial hyperresponsiveness are not advisable to use for the determination of airways' inflammation type due to a low sensitivity and specificity of the tests.

Key words: bronchial asthma, children, type of inflammation, bronchial hyperresponsiveness.

Bucovinian State Medical University (Chernivtsi)

*Clin. and experim. pathol. - 2008. - Vol. 7, №2. - P. 75-78.
Надійшла до редакції 17.04.2008*

Рецензент - проф. Т.В. Сорокман