

## ФЕНОТИПОВА НЕОДНОРІДНІСТЬ ТЯЖКОЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ШКОЛЯРІВ ЗАЛЕЖНО ВІД ХАРАКТЕРУ ЗАПАЛЕННЯ БРОНХІВ

Гарас М.Н.

Буковинський державний медичний університет

У роботі на підставі комплексного обстеження дітей шкільного віку показано неоднорідність тяжкої бронхіальної астми за характером запалення бронхів. Встановлено, що у дітей, хворих на тяжку бронхіальну астму за еозинофільного характеру запалення бронхів, неспецифічна гіперсприйнятливості дихальних шляхів реалізується, здебільшого, за рахунок вірогідно виразнішого бронхоспазму та гіперреактивності бронхів. Даній когорті під час нападу притаманні виразніші ознаки бронхообструктивного синдрому та, водночас, краща відповідь на базисну протизапальну протирецидивну терапію за результатами АСТ-тесту та динамікою метаболітів монооксиду нітрогену.

**Ключові слова:** тяжка бронхіальна астма, діти, фенотип, запалення бронхів.

**Постановка проблеми.** Серед запальних захворювань респіраторного тракту бронхіальна астма (БА) залишається проблемою світового значення та перебуває в центрі уваги клініцистів різних спеціальностей [1, с. 331–337]. Контроль астми наразі вважається кінцевою метою терапії [2, с. 1002–1014; 3, с. 351–359]. Одним із аспектів недостатнього контролю захворювання є його фенотипова неоднорідність, зокрема, за віком дебюту (астма раннього та пізнього початку), характеру запалення бронхів (еозинофільний та нееозинофільний), швидкістю обструкції нижніх дихальних шляхів (торпідна та лабільна обструкція), відповідно на базисну терапію (стероїд-чутлива та резистентна БА) [4, с. 69–71; 5, с. 627–634; 6, с. 46–57].

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** Щонайменше 10–25% пацієнтів із БА страждають на тяжку форму захворювання, яка не піддається контролю [7, с. 232–237; 8, с. 1–20]. Так, згідно даних літератури, неконтрольований перебіг реєструється в 70–95% хворих із тяжким варіантом захворювання [9, с. 8–13].

**Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми.** Результати досліджень свідчать, що тяжкій БА притаманні ознаки окремого фенотипу захворювання з властивими лише йому характерними ознаками [10, с. 12–14; 11, с. 67–77]. Тяжка астма є визначеним фенотипом захворювання [12, с. 48–54], має несприятливий перебіг і є проблематичною для лікування. Багато в чому безуспішність ведення таких пацієнтів пов'язана з нерозумінням клінічної гетерогенності та відсутністю диференційованих підходів до лікування з точки зору клінічних фенотипів хвороби [8, с. 1–20].

**Мета роботи.** Вивчення клінічних, лабораторних та інструментальних показників у дітей шкільного віку, хворих на тяжку бронхіальну астму залежно від характеру запалення бронхів.

**Матеріал та методи.** З дотриманням принципів біоетики на базі пульмонологічного відділення Обласної дитячої клінічної лікарні (м.Чернівці) обстежено 35 дітей із тяжкою БА. Характер запалення бронхів визначали за результатами цитологічного дослідження індукованого мокротиння, отриманого методом індукції із використанням серійного розведення гіпертонічних розчинів натрію хлориду після попередньої інгаляції бронхолітика короткої дії (200 мкг салбутамолу) [13, с. 22–26; 14, с. 75–86]. Еозинофільний характер запалення в бронхах діагностували за наявності в мокротинні 3% і більше еозинофільних лейкоцитів. У хворих із меншим вмістом еозинофілів у мокротинні хронічне запалення дихальних шляхів розцінювали як нееозинофільне [14, с. 75–86].

На підставі отриманих результатів цитологічного дослідження мокротиння сформовано 2 клінічні групи порівняння, зокрема, I клінічну групу склали 16 школярів із еозинофільним характером запалення бронхів, до II групи увійшли 19 дітей шкільного віку із нееозинофільним варіантом. За основними клінічними ознаками групи порівняння вірогідно не відрізнялися. Так, хлопчиків у I клінічній групі було 50%, у групі порівняння – 65%,  $p > 0,05$ ), жителі сільської місцевості серед дітей із еозинофільним характером запалення становили 40%, а у II клінічній групі – 68,4% ( $p > 0,05$ ). Середній вік представників I клінічної групи становив  $13,8 \pm 0,7$  років, дітей групи порівняння –  $12,2 \pm 0,6$  років ( $p > 0,05$ ).

Школярам обох груп проведено комплексне обстеження, компонентами якого стали: клінічно-анамнестичні характеристики (тяжкість I дня загострення [15, с. 22–23], актуальний індекс маси тіла та маса тіла при народженні [16, с. 87–89]), показники ефективності базисного лікування за АСТ-тестом [17, с. 39–43], маркери запального процесу в бронхах (вміст метаболітів монооксиду нітрогену у конденсаті видихуваного повітря [18, с. 19–20]), показники неспецифічної гіперреактивності бронхів (за значеннями показника лабільності бронхів [19, с. 1–68], провокаційної дози гістаміну [20, с. 1–51] та дозозалежної кривої [21, с. 462–467]).

Отримані результати аналізувалися з позицій біостатистики та клінічної епідеміології [22, с. 56–67; 23, с. 134–145].

**Виклад основного матеріалу.** Попри відсутність вірогідної відмінності у значенні маси тіла при народженні ( $3440,6 \pm 67,2$  г та  $3442,105 \pm 104,8$  г у представників I та II клінічної групи відповідно,  $p > 0,05$ ) встановлено вірогідну вищий індекс маси тіла у школярів, хворих на тяжку БА із еозинофільним характером запалення бронхів ( $22,6 \pm 1,2$  кг/м<sup>2</sup>), ніж у дітей групи порівняння ( $19,5 \pm 0,6$  кг/м<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ).

Виявлено, що в дітей I клінічної групи прояви обструкції бронхів упродовж перших 5-и днів лікування в стаціонарі були дещо виразніші, ніж у пацієнтів групи порівняння, проте з 6-о дня відмічається більш виразний регрес симптомів нападу (рисунок), що в подальшому відображається у вигляді вірогідно ефективнішої відповіді на базисну протизапальну терапію за показниками АСТ-тесту ( $15,8 \pm 1,1$  бали проти  $12,1 \pm 1,7$  балів у I та II групі відповідно,  $p < 0,05$ ).

Кращі клінічні показники ефективності базисної терапії за результатами АСТ-тесту підтверджуються однотипною динамікою лабораторних показників інтенсивності запалення бронхів. Так, попри однакові показники метаболітів монооксиду нітрогену на початку базисної протизапальної терапії

( $49,1 \pm 4,0$  ммоль/л та  $48,9 \pm 5,9$  ммоль/л у школярів I та II клінічних груп відповідно,  $p > 0,05$ ), після тримісячного курсу інгаляційних глюкокортикостероїдів у дітей, хворих на тяжку БА за еозинофільного характеру запалення бронхів, даний показник виявився нижчим ( $38,6 \pm 1,5$  ммоль/л), ніж у представників групи порівняння ( $43,8 \pm 4,6$  ммоль/л,  $p > 0,05$ ). Отримані результати, ймовірно, пояснюються прямим ефекторним впливом інгаляційних глюкокортикостероїдів на еозинофільні гранулоцити, які медіують запальний процес в бронхах за його еозинофільного характеру.

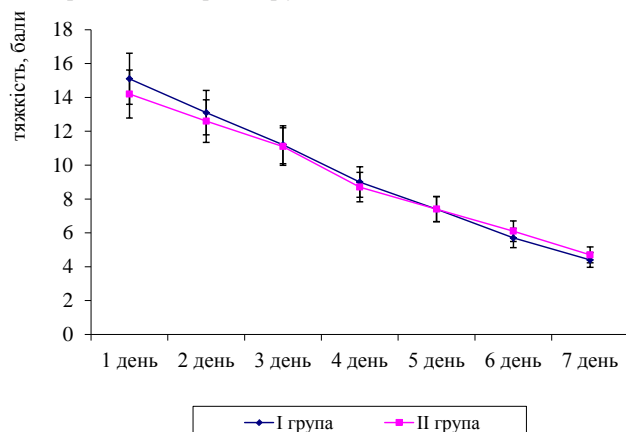


Рис. Динамічна бальна оцінка тяжкості нападу бронхіальної астми в дітей груп порівняння

Джерело: розробка автора

Таблиця

Показники лабільності бронхів у школярів клінічних груп (M±m)

Клінічні групи	K-сть дітей	Індекс бронхоспазму, %	Індекс бронходилатації, %	Показник лабільності бронхів, %
I клінічна група	16	$10,0 \pm 2,4$	$9,7 \pm 2,1$	$19,7 \pm 2,7$
II клінічна група	19	$6,5 \pm 2,5$	$14,5 \pm 3,8$	$20,7 \pm 4,3$
P	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$	

Примітки: 1. БА – бронхіальна астма;

2. P – критерій вірогідності за Стьюдентом

Джерело: розробка автора

Окрім запалення бронхів характерним феноменом БА вважається також їх неспецифічна гіперреактивність, тобто надмірна відповідь на різні стимули. У таблиці наведені показники лабільності бронхів у дітей груп порівняння у відповідь на дозоване фізичне навантаження (індекс бронхоспазму – ІБС) та інгаляцію салбутамолу (індекс бронходилатації – ІБД), а також середні значення інтегрального показника лабільності бронхів (ПЛБ).

Таким чином, значна лабільність бронхів у дітей, хворих на тяжку БА, реалізується шляхом дещо інтенсивнішої відповіді на дозоване фізичне навантаження за еозинофільного характеру запалення бронхів та більш виразної відповіді на інгаляцію короткодійного селективного адrenomіметика при неоеозинофільному варіанті запального процесу бронхіального дерева.

Схожі різноспрямовані механізми реалізуються й у вигляді феномену гіперсприйнятливості дихальних шляхів. Так, гіперчутливість бронхів до гістаміну дещо вища у дітей I клінічної групи ( $0,6 \pm 0,2$  мг/мл проти  $0,2 \pm 0,09$  мг/мл у дітей II клінічної групи,  $p > 0,05$ ), водночас гіперреактивність дихальних шляхів вірогідно вищою виявилася у представників групи порівняння, зокрема, значення дозозалежної кривої склали  $2,6 \pm 0,1$  у.о. проти  $2,1 \pm 0,1$  у.о. у дітей з еозинофільним характером запалення бронхів.

Висновки та пропозиції.

1. Тяжка бронхіальна астма у дітей шкільного віку характеризується фенотиповою неоднорідністю.

2. Школярам, хворим на тяжку бронхіальну астму за еозинофільного характеру запалення бронхів, під час нападу притаманні виразніші ознаки бронхообструктивного синдрому та, водночас, краща відповідь на базисну протизапальну протирецидивну терапію в позанападний період.

3. Неспецифічна гіперсприйнятливості дихальних шляхів у дітей, хворих на тяжку бронхіальну астму за еозинофільного характеру їх запалення, реалізується, здебільшого, за рахунок вірогідно виразнішого бронхоспазму та гіперреактивності бронхів.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні інших фенотипових особливостей у дітей, хворих на тяжку БА, зокрема, за інтенсивністю запалення бронхів та швидкістю ацетиляторних механізмів.

Список літератури:

1. Антипкін Ю. Г. Патогенетичні механізми ушкодження епітелію бронхів у дітей з хронічними бронхітами та бронхіальною астмою / Ю. Г. Антипкін, Т. Д. Задорожна, О. І. Пустовалова // Журнал АМН України. – 2009. – Т. 15, № 2. – С. 331–337.
2. Fanta C. H. Asthma / C. H. Fanta // The New England Journal of Medicine. – 2009. – Vol. 360, № 10. – P. 1002–1014.
3. Hovland V. Asthma with allergic comorbidities in adolescence is associated with bronchial responsiveness and airways inflammation / V. Hovland, A. Riiser, P. Mowinkel / Pediatric Allergy and Immunology. – 2014. – Vol. 25, № 4. – P. 351–359.
4. Уманець Т. Р. Клініко-анамнестичні особливості фенотипів бронхіальної астми у дітей / Т. Р. Уманець // Перинатологія та педіатрія. – 2011. – № 2. – С. 69–71.
5. Carolan B. J. Clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and asthma: recent advances / B. J. Carolan, E. R. Sutherland // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2013. – Vol. 131, № 3. – P. 627–634.
6. Green R. H. Stability of inflammatory phenotypes in asthma / R. H. Green, I. Pavord // Thorax. – 2012. – № 2. – P. 46–57.
7. Levine S. J. Narrative Review: The Role of Th2 Immune Pathway Modulation in the Treatment of Severe Asthma and Its Phenotypes / S. J. Levine, S. E. Wenzel // Annals of Internal Medicine. – 2010. – Vol. 152, № 4. – P. 232–237.
8. Кизима Н. В. Клініко-лабораторне обґрунтування використання біомаркерів запалення для діагностики й оцінки ефективності протизапальної терапії тяжкої бронхіальної астми у дітей: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.10 «Педіатрія» / Н. В. Кизима. – Сімферополь, 2003. – 20 с.
9. Беш Л. В. Вивчення ефективності застосування покрокового алгоритму лікарської тактики у дітей з неконтрольованою бронхіальною астмою / Л. В. Беш, В. О. Боднарчук // Здоров'я ребенка. – 2010. – № 3. – С. 8–13.
10. Лапшин В. Ф. Астма-фенотипы в детском возрасте / В. Ф. Лапшин // Здоров'я України. – 2009. – № 4/1. – P. 12–14.

11. Чучалин А. Г. Клиническая характеристика тяжелой бронхиальной астмы у детей и организация наблюдения больных: результаты многоцентрового национального исследования НАБАТ / А. Г. Чучалин, Л. М. Огородова, Ф. И. Петровский // *Качественная клиническая практика*. – 2003. – № 4. – С. 67-77.
12. Ogawa Y. Phenotypic characterization of severe asthma / Ogawa Y., Calhoun W. J. // *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. – 2010. – Vol. 16, № 1. – P. 48-54.
13. Lemiere C. The Use of Sputum Eosinophils in the Evaluation of Occupational: Use of Sputum Eosinophils as Early Markers for Occupational Asthma or as Prognostic Factors in Subjects with Occupational Asthma Removed / C. Lemiere // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2004. – Vol. 4, № 2. – P. 22-26.
14. Sonal S. Noninvasive monitoring of airway inflammation / S. Sonal, K. Geetika. // *Indian J. Allergy Asthma Immunol.* – 2001. – Vol. 15. – P. 75-86.
15. Диагностика и лечение острых пневмоний и ОРВИ, осложненных БОС у детей раннего возраста // [Л. А. Безруков, Ю. Н. Нечитайло, С. А. Черевко и др.]; под ред. А. Ф. Мозолевского. – Черновцы, 1989. – 23 с.
16. Капитан Т. В. Пропедевтика детских болезней с уходом за детьми / Т. В. Капитан – 3-е издание, доп. – М.: МЕД-пресс-информ, 2006. – 704 с.
17. Огородова Л. М. Тест по контролю над астмой у детей (Children Asthma Control Test) – современный инструмент оценки контроля над бронхиальной астмой у детей, соответствующий новой концепции GINA 2006 / Л. М. Огородова, Е. Л. Тимошина // *Педиатрическая фармакология*. – 2006. – № 3. – С. 39-43.
18. Емченко Н. Л. Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма / Н. Л. Емченко, О. И. Цыганенко, Т. В. Ковалевская // *Клиническая и лабораторная диагностика*. – 1994. – № 6. – С. 19-20.
19. 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.: ГИМА, 2007. – 68 с.
20. Juniper E. F. Histamine and Methacholine inhalation tests / E. F. Juniper, D. W. Cockcroft, F. E. Hargreave. – Lund, Sweden, 1994. – 51 p.
21. Turner S. W. Determinants of airway responsiveness to histamine in children / S. W. Turner, L. J. Palmer, P. J. Rye [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 25. – P. 462-467.
22. *Medical Epidemiology* / [R. S. Greenberg, S. R. Daniels, W. D. Flanders et al.]. – [4th Edition]. – Norwalk, CT: Appleton & Lange, 2004. – 196 p.
23. Биостатистика: [за ред. проф. В. Ф. Москаленка]. – К.: Книга плюс, 2009. – 184 с.

**Гарас Н.Н.**

Буковинский государственный медицинский университет

## ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ НЕОДНОРОДНОСТЬ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ШКОЛЬНИКОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ХАРАКТЕРА ВОСПАЛЕНИЯ БРОНХОВ

### Аннотация

В работе на основании комплексного обследования детей школьного возраста показано неоднородность тяжелой бронхиальной астмы по характеру воспаления бронхов. Установлено, что у детей, больных тяжелой бронхиальной астмой с эозинофильным характером воспаления бронхов, неспецифическая гипервосприимчивость дыхательных путей реализуется, в основном, за счет достоверно более выраженного бронхоспазма и гиперреактивности бронхов. Данной когорте в случае приступа присущи выраженные признаки бронхообструктивного синдрома и одновременно лучший ответ на базисную противовоспалительную противорецидивную терапию по результатам АСТ-теста и динамики метаболитов оксида азота.

**Ключевые слова:** тяжелая бронхиальная астма, дети, фенотип, воспаление бронхов.

**Haras M.N.**

Bukovinian State Medical University

## PHENOTYPIC HETEROGENEITY OF SEVERE BRONCHIAL ASTHMA AMONG SCHOOLCHILDREN DEPENDING ON THE TYPE OF BRONCHIAL INFLAMMATION

### Summary

The comprehensive examination of school-age children has shown heterogeneity of severe asthma due to the type of bronchial inflammation. It was found that among children with severe asthma and eosinophilic bronchial inflammation, nonspecific airway hyperresponsiveness is expressed mainly by more expressive bronchospasm and bronchial hyperreactivity. During the attack this cohort of school children is characterized by intensive signs of bronchial obstruction syndrome and, at the same time, the best response to baseline anti-inflammatory preventive treatment (due to ACT test results and the dynamics of nitrogen monoxide metabolites).

**Keywords:** severe asthma, children, phenotype, inflammation of the bronchi.