

## ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТЯЖКОЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ШКОЛЯРІВ ІЗ НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА

Безруков Л.О., Гарас М.Н., Кухта О.Я.

Буковинський державний медичний університет

У статті на основі аналізу показників запалення та неспецифічної гіперреактивності дихальних шляхів у дітей, хворих на тяжку персисту вальну бронхіальну астму, встановлено особливості перебігу захворювання у пацієнтів з гармонійним фізичним розвитком та надлишковою масою тіла. Зокрема, надлишкова маса тіла у дітей, хворих на тяжку персистувальну бронхіальну астму, негативно впливає на показники досягнення контролю захворювання. Нижча ефективність базисного лікування у дітей із надлишковою масою тіла може бути пояснена вірогідно більшою часткою у даній групі школярів із нейтрофілічним характером запалення бронхів та тяжкою лабільністю та гіперчутливістю дихальних шляхів до гістаміну. У дітей, хворих на тяжку бронхіальну астму із надлишковою масою тіла відносний ризик нейтрофільного характеру запалення бронхів склав 2,5 (95% ДІ 1,7-3,6), відносний ризик виразної гіперчутливості бронхів до гістаміну – 3,6 (95% ДІ 2,1-6,3).

**Ключові слова:** тяжка бронхіальна астма, діти, фенотип, надлишкова маса тіла.

**Постановка проблеми.** Бронхіальна астма наразі розглядається не як однорідне захворювання, а, скоріше, синдром, що включає множинні та складні фенотипи. Водночас, кластеризація астми свідчить, що кожен фенотип, може складатися з субфенотипів із визначеним диференційованим оптимальним лікуванням [1, с. 671–680].

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** Щонайменше 10-12% пацієнтів із бронхіальною астмою (БА) страждають на тяжку форму захворювання, яка не піддається контролю, незважаючи на уникнення контакту з тригерними чинниками навколишнього середовища, проведення адекватної терапії та оптимальне дотримання режиму лікування [2, с. 232-237]. Тяжка астма у дітей характеризується стійкістю симптомів, незважаючи на лікування високими дозами інгалаційних кортикостероїдів та пероральних кортикостероїдів [3, с. 489–500]. Одним із аспектів недостатнього контролю тяжкої БА вважається її фенотипова неоднорідність [4, с. 627-634]. Діти, хворі на тяжку БА умовно розподіляються на дві підгрупи: пацієнти, захворювання яких складно піддається лікуванню («difficult-to-treat asthma») та хворі із резистентним до терапії варіантом нозології («therapy-resistant asthma»). Складнощі в лікуванні БА визначають недостатній контроль симптомів захворювання, зокрема, через низьку прихильність та наявність супутньої патології [3, с. 489–500].

**Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми.** Серед різноманітності фенотипів захворювання, особливий інтерес представляє фенотип, який асоціює з надлишковою масою тіла хворого [5, с. 317-323; 6, с. 119-125; 7, с. 46-49]. Хоча взаємозв'язок між ожирінням та бронхіальною астмою не викликає сумнівів, механізм розвитку даного фенотипу захворювання ще недостатньо вивчений [8, с. 247-254]. Припускається, що розвитку бронхіальної астми у осіб з надлишковою масою тіла сприяють багато факторів, зокрема, зниження залишкового функціонального об'єму легень у зв'язку зі зміною еластичності грудної клітки, а також звуження бронхів за рахунок скорочення гладеньких м'язів дихальних шляхів, особливо у положенні лежачи на спині. Крім того, надлишкова вага сприяє

розвитку малоактивної системної запальної відповіді та хронічного запалення бронхів з формуванням їх гіперсприйнятливості до тригерних стимулів [7, с. 46-49]. Виникнення на тлі надлишкової маси тіла коморбідної патології, зокрема, гастроєзофагального рефлюксу, у кінцевому рахунку, погіршує перебіг та контроль бронхіальної астми [9, с. 238-246].

**Метою** роботи було підвищити ефективність базисної терапії тяжкої бронхіальної астми у дітей шкільного віку із надлишковою масою тіла на підставі аналізу показників контролю, інфламометрії та спірометричних характеристик.

**Матеріал та методи.** На базі пульмонологічного відділення Обласної дитячої клінічної лікарні (м. Чернівці) обстежено 57 дітей, хворих на тяжку персистувальну бронхіальну астму. Діагноз захворювання та його тяжкість верифікували на підставі чинних національних [10, с. 1-25] та міжнародних [11, с. 1-64] регламентувальних документів. Середні показники індексу маси тіла (маса тіла (кг) / зріст (м<sup>2</sup>) в обстежених дітей склали 20,7 (95% ДІ 19,6-21,7) кг/м<sup>2</sup>. Надлишкову масу тіла мали 18 дітей, в яких індекс маси тіла (ІМТ) перевищував межі 95% довірчого інтервалу (21,7 кг/м<sup>2</sup>), ці пацієнти сформували I клінічну групу. Решта 39 школярів із гармонійним фізичним розвитком увійшли до складу II клінічної групи. За основними клінічними характеристиками групи були співставлюваними. Так, середній вік школярів I клінічної групи становив 13,6±0,6 року, а дітей II клінічної групи – 12,0±0,5 року (p>0,05), більше половини пацієнтів обох груп склали хлопчики (55,5% та 61,5% у I та II групах відповідно, p<sub>g</sub>>0,05).

Усі діти отримували еквівалентний тяжкості та контролю об'єм протизапального лікування, що визначається чинними стандартами надання медичної допомоги [10, с. 1-25]. Визначення ефективності базисної терапії проводили проспективно із інтервалом 3 місяці шляхом оцінки показників контролю над перебігом захворювання з використанням АСТ-тесту. По мірі покращання контролю астми зростала сумарна кількість балів, а показником часткового контролю вважали кількість балів 16 і більше, повного – більше 20 балів [12, с. 1-8].

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) отримували мокротиння. 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 [13, с. 22-26].

Лабільність бронхів визначали згідно рекомендацій [14, с. 1-65; 15, с. 22-23] 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.

Гіперсприйнятливості дихальних шляхів оцінювали за результатами бронхопровокаційної проби з гістаміном шляхом визначення гіперчутливості бронхів до подразника з обчисленням показників порогової концентрації (ПК20Г) та дози (ПД20Г) [15, с. 1-51], а також гіперреактивності дихальних шляхів, що відображали як дозозалежну криву (ДЗК) [17, с. 462-467].

Для результатів, що відповідали нормальному розподілу, визначали середню арифметичну вибірки (M), величину стандартного відхилення (s) та стандартної похибки (m), максимальні та мінімальні значення. При оцінці вірогідності різниці показників вираховували коефіцієнт Стьюдента (t). За вірогідну різницю приймали різницю при  $p < 0,05$ . Оцінка ризику реалізації події проводилась із урахуванням вірогідності величин відносного (ВР), атрибутивного (АР) ризиків та співвідношення шансів (СШ), а також визначення їх довірчих інтервалів [18, с. 110-135; 19, с. 98-117].

**Виклад основного матеріалу дослідження.** Установлено, що до початку базисної протизапальної терапії показники контролю тяжкої астми у школярів обох клінічних груп вірогідно не відрізнялися (12,2 $\pm$ 1,1 балів та 14,6 $\pm$ 0,8 балів у I та II групах відповідно,  $p < 0,05$ ), проте неконтрольованим перебіг виявився у 80% хворих із надлишковою масою тіла та у 61,1% представників II клінічної групи ( $p_{\phi} > 0,05$ ).

Хоча по завершенню курсу тримісячного базисного лікування показники контролю вірогідно не відрізнялися (14,5 $\pm$ 1,3 балів та 17,6 $\pm$ 1,0 балів відповідно у I та II групах відповідно,  $p < 0,05$ ), проте динаміка досягнення задовільного контролю виявилася вірогідно кращою у дітей із показниками гармонійного фізичного розвитку, ніж у школярів із надлишковою масою тіла. Так, завдяки курсу тримісячної базисної терапії у I клінічній групі частка пацієнтів із неконтрольованим перебігом виявилася вірогідно більшою (66,7%), аніж серед представників групи порівняння (33,3%,  $p_{\phi} < 0,05$ ). Порівняно із вихідними даними АСТ-тесту частка хворих із неконтрольованою тяжкою бронхіальною астмою у II групі зменшилася у 1,8 рази, а у I групі – лише у 1,2 рази.

Враховуючи, що основними феноменами бронхіальної астми вважаються гіперсприйнятливості бронхів та їх запалення, доцільним вважалось визначити та проаналізувати лаборатор-

ні та функціональні маркери, що відображають вказані характерні особливості, з метою вивчення їх контролю виявлених, оптимізації досягнення контролю та напрямів їх корекції.

За результатами цитологічного аналізу індукованого мокротиння встановлена дисоціація між відносною кількістю нейтрофільних та еозинофільних гранулоцитів у клінічних групах порівняння. Так, у дітей із надлишковою масою тіла середній вміст еозинофілів в індукованому мокротинні виявився нижчим (4,5 $\pm$ 1,1%), ніж у групі порівняння (7,5 $\pm$ 2,0%,  $p < 0,05$ ). Водночас, у представників I групи відмічалася тенденція до нейтрофілозу мокротиння (61,0 $\pm$ 8,2%) у порівнянні зі школярами, які мали гармонійний фізичний розвиток (54,7 $\pm$ 3,6%,  $p < 0,05$ ). Слід відмітити, що якісні показники варіантів запалення засвідчили вірогідно більшу частку дітей із нееозинофільним характером запалення у I клінічній групі (70%), ніж серед школярів з гармонійним фізичним розвитком (26,4%,  $p_{\phi} < 0,05$ ). Відносний ризик нейтрофільного характеру запалення на тлі надлишкової маси тіла у дітей, хворих на тяжку БА склав 2,5 (95% ДІ 1,7-3,6) при співвідношенні шансів 6,6 (95% ДІ 3,5-12,3). Водночас посттестова ймовірність виявлення нееозинофільного характеру запалення дихальних шляхів у дітей з надлишковою масою тіла, хворих на тяжку БА, зростала на 22,9%.

Оскільки еозинофільні гранулоцити є мішенню впливу інгаляційних глюкокортикостероїдів – головних компонентів протизапального лікування [20, с. 1873-1878], саме тенденція до нейтрофілозу та нижчий вміст еозинофілів індукованого мокротиння у хворих на тяжку БА із надлишковою масою тіла можуть, певним чином, пояснювати нижчу ефективність базисної терапії у представників I клінічної групи, що відображається на показниках лабільності (табл. 1) та гіперсприйнятливості бронхів до гістаміну (табл. 2).

Таблиця 1  
Показники лабільності бронхів у школярів клінічних груп (M $\pm$ m)

Клінічні групи	К-сть дітей	Індекс бронхоспазму, %	Індекс бронходилятації, %	Показник лабільності бронхів, %
I клінічна група	18	9,2 $\pm$ 2,3	13,9 $\pm$ 2,5	22,5 $\pm$ 2,9
II клінічна група	39	8,8 $\pm$ 1,9	14,0 $\pm$ 2,4	22,8 $\pm$ 3,3
P		<0,05	<0,05	<0,05

Примітка. P – критерій вірогідності за Стьюдентом

Попри відсутність вірогідних відмінностей у середніх показниках лабільності у дітей клінічних груп порівняння, у хворих на тяжку бронхіальну астму із надлишковою масою тіла спостерігалася тенденція до виразнішого бронхоспазму після дозованого фізичного навантаження. Так, значення даного індексу, що перевищували 14%, реєструвалися у 35,7% I клінічної групи та в 18,5% представників групи порівняння ( $P_{\phi} < 0,05$ ). Вказані особливості позначилися на значеннях інтегрального показника. Зокрема, виразна лабільність бронхів (ПЛБ>15%) частіше спостерігалася у дітей з надлишковою масою тіла (80%), а ніж у хворих на тяжку бронхіальну астму із гармонійним фізичним розвитком (55,5%,  $P_{\phi} < 0,05$ ).

У табл. 2 представлені показники гіперсприйнятливості бронхів дітей клінічних груп, зокрема, встановлена виразніша гіперчутливість дихальних шляхів до гістаміну у школярів, хворих на тяжку бронхіальну астму із надлишковою масою тіла.

Таблиця 2  
Показники гіперсприйнятливості бронхів у школярів клінічних груп (M±m)

Клінічні групи	ПК20Г, мг/мл	ПД20Г, мг	ДЗК, у.о.
I клінічна група	0,38±0,08	0,09±0,02	2,39±0,09
II клінічна група	0,67±0,18	0,14±0,04	2,37±0,11
P	<0,05	<0,05	<0,05

Примітки: 1. ПК20Г – порогова концентрація гістаміну;  
2. ПД20Г – порогова доза гістаміну;  
3. ДЗК – дозо залежна крива;  
4. P – критерій вірогідності за Стьюдентом

Виявлена виразніша гіперсприйнятливості бронхів у школярів із надлишковою масою тіла підтверджується вірогідно більшою часткою пацієнтів із виразною гіперчутливістю дихальних шляхів до гістаміну (ПК20Г<0,5 мг/мл) серед представників I клінічної групи (72,7%), ніж серед дітей із гармонійним фізичним розвитком (12%,  $p_p > 0,05$ ).

Отже, надлишкова маса тіла асоціює зі зростанням ризику виразної гіперчутливості бронхів

до гістаміну у хворих на тяжку бронхіальну астму. Так, відносний ризик виразної гіперчутливості бронхів до гістаміну у дітей, хворих на тяжку БА із надлишковою масою тіла склав 3,6 (95% ДІ 2,1-6,3), при співвідношенні шансів 19,8 (95% ДІ 9,3-41,8). Посттестова ймовірність виявлення виразної гіперчутливості бронхів до гістаміну у дітей з надлишковою масою тіла, хворих на тяжку БА, зростала на 35,8%.

**Висновки.** 1. Надлишкова маса тіла у дітей, хворих на тяжку персистувальну бронхіальну астму, негативно впливає на показники досягнення контролю захворювання.

2. Нижча ефективність базисного лікування у дітей із надлишковою масою тіла може бути пояснена вірогідно більшою часткою у даній групі школярів із нейтрофільним характером запалення бронхів та тяжчою лабільністю та гіперчутливістю дихальних шляхів до гістаміну.

3. У дітей, хворих на тяжку бронхіальну астму із надлишковою масою тіла відносний ризик нейтрофільного характеру запалення бронхів склав 2,5 (95% ДІ 1,7-3,6), відносний ризик виразної гіперчутливості бронхів до гістаміну – 3,6 (95% ДІ 2,1-6,3).

**Перспективи подальших досліджень** полягають у порівняльній оцінці базисного лікування у дітей залежно від показників фізичного розвитку та обґрунтування його корекції з урахуванням виявлених клінічних та патофізіологічних особливостей захворювання.

## Список літератури:

- Developing and Emerging Clinical Asthma Phenotypes / P.-P. W. Hekking, E. H. Bel // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2014. – Vol. 2, № 6. – P. 671-680.
- Levine S. J. Narrative Review: The Role of Th2 Immune Pathway Modulation in the Treatment of Severe Asthma and Its Phenotypes [Text] / S. J. Levine, S. E. Wenzel // Annals of Internal Medicine. – 2010. – Vol. 152, № 4. – P. 232-237.
- Severe Asthma in Children / T. W. Guilbert, L. B. Bacharier, A. M. Fitzpatrick // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2014. – Vol. 2, № 5. – P. 489-500.
- Carolan B. J. Clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and asthma: recent advances [Text] / B. J. Carolan, E. R. Sutherland // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2013. – Vol. 131, № 3. – P. 627-634.
- Obesity and asthma. A specific phenotype? / A. Lessard, H. Turotte, G. Cornier [et al.] // Chest. – 2008. – Vol. 134, № 2. – P. 317-323.
- Childhood Overweight and Obesity and Their Association with Asthma / C. Kier, S. A. Forde // J. of Asthma & Allergy. – 2011. – Vol. 2, № 3. – P. 119-125.
- Яшина Л. А. Бронхиальная астма у больных с ожирением – особый фенотип заболевания / Л. А. Яшина, С. Г. Ищук // Астма та алергія. – 2011. – № 4. – С. 46-49.
- Obese individuals experience wheezing without asthma but not asthma without wheezing: a Mendelian randomisation study of 85 437 adults from the Copenhagen General Population Study / Y. Zolcak, S. Afzal, P. Lange // Thorax. – 2016. – Vol. 71. – P. 247-254.
- Gastro-oesophageal reflux and worse asthma control in obese children: a case of symptom misattribution? / J. E. Lang, J. Hossain, J. T. Holbrook // Thorax. – 2016. – Vol. 71. – P. 238-246.
- Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 08.10.2013 № 868 // Режим доступу: www.document.ua
- Global strategy for asthma management and prevention, Revised 2014 [Електронний ресурс] / J. M. FitzGerald, E. D. Bateman, J. Bousquet [et al.] // Режим доступу: www.ginasthma.org
- Childhood Asthma Control Test. [Електронний ресурс] / The American Lung Association // Режим доступу: www.asthmacontrol.com/child
- Lemière 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. Lemière // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. – 2004. – Vol. 4, № 2. – P. 22-26.
- 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.
- Сидельников В. М. Практическая аллергология детского возраста / В. М. Сидельников, Л. А. Безруков, В. Г. Мигаль. – К.: Здоров'я, 1985. – С. 22-23.
- Juniper E. F. Histamine and Methacholine inhalation tests / E. F. Juniper, D. W. Cockcroft, F. E. Hargreave. – Lund, Sweden, 1994. – 51 p.

17. 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.
18. Medical Epidemiology / [R. S. Greenberg, S. R. Daniels, W. D. Flanders et al.]. – [4th Edition]. – Norwalk, CT: Appleton & Lange, 2004. – 196 p.
19. Биостатистика: [за ред. проф. В. Ф. Москаленка]. – К.: Книга плюс, 2009. – 184 с.
20. Hall I. P. Pharmacogenetics of Asthma / I. P. Hall // Chest. – 2006. – Vol. 130, № 6. – P. 1873-1878.

**Безруков Л.А., Гарас Н.Н., Кухта О.Я.**

Буковинский государственный медицинский университет

## **ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ШКОЛЬНИКОВ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА**

### **Аннотация**

В статье на основании анализа показателей воспаления и неспецифической гиперреактивности дыхательных путей у детей, больных тяжелой персистирующей бронхиальной астмой, установлены особенности течения заболевания у пациентов с гармоничным физическим развитием и избыточной массой тела. В частности, избыточная масса тела у детей, больных тяжелой персистирующей бронхиальной астмой, негативно влияет на показатели достижения контроля заболевания. Недостаточная эффективность базисного лечения у детей с избыточной массой тела может быть объяснена достоверно большей долей в данной группе школьников с нейтрофильным характером воспаления бронхов и более тяжелой лабильностью и чувствительностью дыхательных путей к гистамину. У детей, больных тяжелой бронхиальной астмой с избыточной массой тела относительный риск нейтрофильного характера воспаления бронхов составил 2,5 (95% ДИ 1,7-3,6), относительный риск выразительной гиперчувствительности бронхов к гистамину – 3,6 (95% ДИ 2,1-6,3).

**Ключевые слова:** тяжелая бронхиальная астма, дети, фенотип, избыточная масса тела.

**Bezrukov L.O., Garas M.N., Kuhta O.Ya.**

Bukovinian State Medical University

## **PECULIARITIES OF SEVERE BRONCHIAL ASTHMA IN SCHOOL AGE CHILDREN WITH OVERWEIGHT**

### **Summary**

On the basis of analysis of inflammation indices and nonspecific airway hyperresponsiveness in children with severe persistent asthma, was determined the peculiarities of the disease in patients with harmonious physical development and overweight. In particular, overweight in children with severe persistent asthma negative affect the indices of asthma control achieving. The lower efficiency of basic treatment in children with overweight can be explained by significantly bigger part of school age children with neutrophilic type of airway inflammation and more severe lability and airway hypersensitivity to histamine. In children, suffered from severe asthma with overweight, relative risk of neutrophil type of bronchial inflammation was 2,5 (95% CI 1,7-3,6), relative risk of expressive airway hyperresponsiveness to histamine was 3,6 (95% CI 2,1-6,3).

**Keywords:** severe bronchial asthma, children, phenotype, overweight.