

УДК 616.248-053.2

О.К. Колоскова, Т.М. Воротняк, О.О. Шахова

ОСОБЛИВОСТІ ГІПЕРСПРИЙНЯТЛИВОСТІ БРОНХІВ У ПЕРІОД РЕМІСІЇ В ДІТЕЙ ІЗ ЛЕГКОЮ БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ*Буковинський державний медичний університет*

ОСОБЛИВОСТІ ГІПЕРСПРИЙНЯТЛИВОСТІ БРОНХІВ У ПЕРІОД РЕМІСІЇ В ДІТЕЙ ІЗ ЛЕГКОЮ БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ. На підставі проведення бронхопровокаційних проб у дітей, які хворіють на легку персистувальну бронхіальну астму, залежно від тривалості періоду ремісії показано, що клінічне благополуччя впродовж 2-х років асоціює зі зниженням гіперчутливості та гіперреактивності бронхів і не впливає на показник їх лабільності. Результати дозозалежної кривої, менші за 1,0 ум.од., значно підвищують ризик наявності у пацієнтів легкої персистирувальної астми (співвідношення шансів – 7,0, 95% ДІ 4,4-15,2). Дослідження показника лабільності бронхів та PC₂₀H слід використовувати в комплексі для підвищення діагностичної цінності тестів, оскільки вони відображають різні механізми бронхіальної обструкції.

ОСОБЕННОСТИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ БРОНХОВ В ПЕРИОД РЕМИССИИ У ДЕТЕЙ С ЛЕГКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ. На основании изучения показателей гиперчувствительности бронхов к гистамину у детей школьного возраста с легкой персистирующей бронхиальной астмой, показано, что клиническое благополучие больше двух лет ассоциирует со снижением гиперчувствительности и гиперреактивности и не влияет на показатель их лабильности. При этом риск наличия легкой персистирующей астмы значительно повышается при показателях дозозависимой кривой меньше 1,0 у.в. (соотношение шансов 7,0)

SPECIFIC CHARACTERISTICS OF BRONCHIAL HYPERSENSITIVITY IN CHILDREN WITH MILD BRONCHIAL ASTHMA DURING THE PERIOD OF REMISSION. On the basis of carrying out bronchochallenge tests in children afflicted with mild long-lasting bronchial asthma it has been demonstrated, depending on the duration of the period of remission, that clinical well-being during 2 years is associated with a decrease of hypersensitivity and hyperreactivity of the bronchi and does not influence on the index of their lability. The results of the dose-dependent curve, less than 1.0 of the arbitrary unit considerably enhance the risk of the presence in patients of mild persistence of asthma (the ratio of chances 7.0, 95% CI 4.4-15.2). A study of bronchial lability and PC₂₀H should be used in a complex for the purpose of raising the diagnostic value of tests since they reflect various mechanisms of bronchial obstruction.

Ключові слова: діти, легка бронхіальна астма, гістамін, гіперчутливість, гіперреактивність бронхів.

Ключевые слова: дети, легкая бронхиальная астма, гистамин, гиперчувствительность бронхов.

Key words: children, mild bronchial asthma, histamine, bronchial hyperreactivity.

ВСТУП. Гіперсприйнятливості дихальних шляхів – це стан, котрий характеризується підвищеною їх реакцією на різноманітні стимули, які призводять до обструкції бронхів при потужності впливу, що не викликає подібної реакції у більшості здорових осіб [5-8]. Умовно виділяють специфічну (до алергенів) та неспецифічну (до різних хімічних, фізичних та фармакологічних подразників) гіперсприйнятливості. Гіперсприйнятливості бронхів є настільки характерною для хворих на бронхіальну астму, що входить до визначення даного захворювання [9-10, 14-15]. У переважній більшості хворих по мірі дорослішання клінічна тяжкість бронхіальної астми зменшується, що призводить до призупинення контролюючого лікування. Разом із тим, збереження субклінічної бронхіальної гіперчутливості та хронічного алергічного запалення в дихальних шляхах можуть супроводжуватися розвитком тяжкого перебігу захворювання вже в дорослому житті [2, 12-13], однак питання зворотності ГРДШ та ГРДШ за відсутності загострень захворювання впродовж певного часу залишається достеменно невирішеним.

Мета дослідження. Вивчити показники неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів в періоді

клінічного благополуччя в дітей шкільного віку, які хворіють на легку бронхіальну астму, для оптимізації тактики базисного протизапального лікування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Для досягнення мети роботи обстежено 28 дітей шкільного віку, хворих на легку персистувальну бронхіальну астму (БА), які проходили обстеження в пульмо-алергологічному відділенні Обласної дитячої клінічної лікарні №1 м. Чернівці. Залежно від тривалості ремісії захворювання сформовано 2 клінічні групи порівняння: I група - 16 пацієнтів з попереднім загостренням астми давністю від 1-го до 2-х років (в середньому 1,1±0,05 років), II група - 12 пацієнтів із попереднім загостренням захворювання більше 2-х років тому (середня тривалість ремісії становила 2,9±0,4 років). Середній вік представників I групи становив 11,4±0,8 років, а хлопчиків серед них було 62,5±12,5%. Для II групи ці показники становили відповідно 13,7±1,2 років і 91,7±8,3% спостережень.

Усім дітям під час госпіталізації проводили комплексне клінічно-параклінічне обстеження. Лабільність дихальних шляхів оцінювали за допомогою стандартизованого інгаляційного спірометричного тесту з гістаміном [11] і визначали

показник лабільності бронхів (ПЛБ), який можна розглядати як сумарну величину зменшення їх прохідності у відповідь на фізичне навантаження (індекс бронхоспазму – ІБС) та усунення прихованого бронхоспазму після інгаляції сальбутамолу (індекс бронходилатції – ІБД). Всі дослідження проводили з дотриманням вимог біоетики, керуючись основними положеннями GCP ICH та Хельсінської декларації з біомедичних досліджень.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. При вивченні анамнезу захворювання у дітей, які сформували групи дослідження, виявлено, що бронхіальна астма дебютувала у віці до 3-х років у I групі у 12,5% та в II групі – у 16,7% дітей, від 3-х до 6 років – у 31,2% та у 50,0% випадків відповідно, а у віці більше 6 років – у 56,3% та у 33,3% пацієнтів відповідно ($p > 0,05$). Водночас, середня тривалість захворювання у дітей I групи становила $4,0 \pm 0,92$ роки, а у II групі пацієнтів – $7,9 \pm 1,42$ роки ($p < 0,05$), що свідчило про більш пізній початок захворювання у дітей з коротшим терміном періоду ремісії (I клінічна група).

Дослідження алергологічного анамнезу дозволили встановити, що у створених клінічних групах порівняння за частотою atopічних захворювань у родоводі не відмічено суттєвих відмінностей, оскільки генеалогічний індекс за atopічними захворюваннями у хворих I клінічної групи становив $0,16 \pm 0,02$ балів, а II групи – $0,14 \pm 0,02$ балів ($p > 0,05$). Слід зазначити, що обтяжений алергологічний анамнез одночасно за батьківським та материнським родоводами у представників I клінічної групи мав місце лише в одній дитині, а у II групі таких дітей не виявлено. Відповідна обтяженість сімейного алергологічного анамнезу за материнським родоводом становила 18,7% ви-

падків у I-ій та 25,0% спостережень у II групі, а за батьківським – лише у 18,7% пацієнтів I групи (у II групі таких випадків не зареєстровано). Це підтверджувало спостереження клініцистів щодо більшого ризику реалізації спадкової схильності у формуванні бронхіальної астми за умови обтяженості сімейного алергологічного анамнезу за материнським родоводом [1], особливо для представників II клінічної групи, тобто дітей з більш раннім дебютом бронхіальної астми.

Дослідження лабільності бронхів та її компонент (ІБС та ІБД) не дозволили виявити вірогідних відмінностей у представників клінічних груп, проте результати дослідження гіперчутливості бронхів до гістаміну в пацієнтів залежно від тривалості періоду ремісії мали вірогідні розбіжності. Результати вивчення гіперчутливості бронхів до гістаміну за $PC_{20}N$ та якісний її аналіз проведеного фармакологічного бронхопровокаційного тесту на рівні бронхів різного калібру наведено у табл. 1.

За одержаними даними інгаляційної проби з гістаміном можна зробити висновок про вірогідне підвищення чутливості бронхів до гістаміну у дітей I клінічної групи порівняно із пацієнтами II групи, що, на нашу думку, визначало роль фактору часу ремісії у нормалізації спірографічних її показників. Встановлені відмінності з урахуванням особливостей анамнезу життя і захворювання могли свідчити про неоднорідність II клінічної групи за рахунок наявності пацієнтів із так званним транзиторним фенотипом бронхіальної астми.

Для дослідження гіперреактивності бронхів у відповідь на провокацію серійними розчинами гістаміну у вигляді швидкості цієї відповіді, нами визначені показники дозозалежної кривої (ДЗК) за даними інгаляційної проби з гістаміном (табл. 2).

Таблиця 1. Показники $PC_{20}N$ у обстежених дітей ($M \pm m$), мг/мл

Клінічні групи	К-сть дітей	ОФВ ₁	МОШ 75%	МОШ 50%	МОШ 25%	МОШ 25-75%
I група	16	$4,7 \pm 1,7$	$3,4 \pm 1,6$	$1,3 \pm 0,3$	$1,8 \pm 0,6$	$13,1 \pm 1,7$
II група	12	$10,7 \pm 1,9$	$20,2 \pm 3,7$	$4,2 \pm 0,4$	$5,0 \pm 0,8$	$5,4 \pm 1,1$
p		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

Таблиця 2. Показники дозозалежної кривої за $PC_{20}N$ у дітей клінічних груп ($M \pm m$), у.о.

Клінічні групи	К-сть дітей	ОФВ ₁	МОШ 75%	МОШ 50%	МОШ 25%	МОШ 25-75%
I група	16	$1,6 \pm 0,3$	$1,6 \pm 0,4$	$1,9 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,2$
II група	12	$1,0 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,1$
p		$p = 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

Отримані дані свідчили про те, що у дітей I клінічної групи порівняно із пацієнтами II групи спостерігається не тільки підвищення чутливості бронхів до гістаміну, але й прискорення відповіді на нього, за винятком бронхів крупного калібру.

Слід зауважити, що гіперчутливість дихальних шляхів до провокуючих чинників та їх лабільність у відповідь на стимуляцію, напевне, відображують різні механізми регуляції тону бронхів, тому для верифікації тяжкості перебігу астми доцільно користуватися обома спірографічними методами.

Так, за винятком результатів індексу бронходилатції на рівні дрібних бронхів (ІБС МОШ 25), що виявився меншим у представників І групи, вірогідних відмінностей у групах порівняння залежно від тривалості ремісії нами не виявлено.

Враховуючи виявлені вірогідні відмінності за показниками ДЗК у дітей із різним терміном ремісії бронхіальної астми, нами вивчено діагностичну цінність даного тесту для первинного інструментального скринінгу легкої бронхіальної астми відносно пацієнтів із середньо-тяжким захворюванням. Беручи за розподільчу топіку показники ДЗК менше 1,0 ум.од. відносний ризик легкої астми в популяції хворих становив 2,7 (95% ДІ 1,9-4,6), співвідношення шансів – 7,0 (95% ДІ 4,4-15,2) та абсолютний ризик – 28%. Одержані дані дозволяють стверджувати, що оцінка характеру дозозалежної кривої, вираженої в умовних одиницях, може бути використана для виявлення легкої бронхіальної астми за наявності у хворого показників менше 1,0 ум.од.

Використання даного тесту для діагностики легкої бронхіальної астми тільки в 12% випадків супроводжується хибнонегативними результатами, а при негативному тесті – у 82% випадків відсутня легка бронхіальна астма. Водночас, використання даного тесту обмежене високою частотою хибнопозитивних результатів, що спостерігаються в кожній другій дитині. Так, чутливість даного тесту в виявленні легкого перебігу астми становила 88%, специфічність – 55%, передбачу-

вана позитивна цінність – 66% та негативна цінність – 82%, при позитивному відношенні правдоподібності (likelihood ratio) 2,0 та від'ємному – 4,6.

ВИСНОВОК. 1. Тривалість ремісії бронхіальної астми більше 2-х років у дітей шкільного віку асоціює зі зниженням гіперчутливості бронхів до гістаміну (за даними проби РС20Н) та сповільненням їх відповіді на інгаляції гістаміну (гіперреактивність бронхів).

2. Оцінка гіперреактивності бронхів за допомогою провокаційної проби з гістаміном може бути використана для виявлення легкого перебігу бронхіальної астми в популяції дітей шкільного віку за наявності у хворого показників менше 1,0 ум.од.

3. Бронхопровокаційні проби з дозованим фізичним навантаженням та інгаляцією бронхолітика (показник лабільності бронхів) та фармакологічна з гістаміном відображають, напевне, різні механізми порушення прохідності дихальних шляхів, тому їх слід використовувати в комплексі для підвищення діагностичної цінності тестів та розширення поля інформації стосовно можливих механізмів топіки виникнення бронхоспазму.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Подальші дослідження передбачають вивчення показників запалення бронхів за даними конденсату видихуваного повітря для уточнення перебігу легкої персистувальної бронхіальної астми у дітей шкільного віку при відсутності загострень впродовж певного часу.

Література

1. Безруков Л.О. Клініко-імуннологічна характеристика транзиторної та персистувальної бронхіальної астми у дітей. Результати проспективного багаторічного дослідження / Л.О. Безруков, О.К. Колоскова, Т.Л. Безрукова // Буковинський медичний вісник. - 2007. - Т. 11, № 3. - С. 3-6.
2. Деев И.А. Гиперреактивность дыхательных путей при бронхиальной астме: основы патогенеза / И.А. Деев, В. Петрова, Е.Г. Кармалита // Бюллетень сибирской медицины. - 2002. - № 4. - С. 65-74.
3. Калганова Е.Н. Ингаляционные провокационные тесты в пульмонологической практике / Е.Н. Калганова // Пульмонология и аллергология. - 2004. - № 3. - С. 34-37.
4. Куличенко Т.В. Бронхопровокационное тестирование в педиатрической практике / Т.В. Куличенко, О.Ф. Лукина // Вопр. совр. педиатрии. - 2005. - Т. 4, № 4. - С. 43-49.
5. Чергінець В.І. Методичні аспекти досліджень неспецифічної чутливості бронхів та діагностика бронхіальної гіперчутливості у дітей / В.І. Чергінець // Медичні перспективи. - 2003. - Т. VIII, № 3, ч. 1. - С. 4-8.
6. Bai I.R. Structural changes in the airways in asthma: observation and consequences / I.R. Bai, D.A. Knight // Clinical Science. - 2005. - Vol. 108. - P. 463-477.
7. Baldwin L. Does remodeling of the airway wall precede asthma? / L. Baldwin, W.R. Roche // Paediatr. Respir. Rev. - 2002. - N 3. - P. 315-320.
8. Bisgaard H. Persistent wheezing in very young preschool children reflects lower respiratory inflammation /

- H. Bisgaard // Am.J.Respir.Crit.Care Med. - 2001. - Vol. 163. - P. 1290-1293.
9. British Guideline on the management of asthma // Thorax. - 2003. - Vol. 53, № 2 (suppl.1). - P. 1-65.
10. Jeffery P. Methods for assessment of endobronchial biopsies in clinical research: application to studies of pathogenesis and the effects of treatment / P. Jeffery, S. Holgate, S. Wenzel // Am.J.Respir.Crit.Care Med. - 2003. - Vol. 168. - P. 1-17.
11. Juniper E.F., Cockcroft D.W., Hargreave F.E. Histamine and Methacholine inhalation tests. - Lund, Sweden, 1994. - 51 pp.
12. Litonjua A.A. Parental history and risk for childhood asthma: does mother confer more risk than father? / A.A. Litonjua, V.J. Carey, H.A. Burge // Am.J.Resp. Crit. Care med. - 1998. - Vol. 158, № 1. - P. 176-181.
13. Rusconi F. Risk factors for early, persistent, and late-onset wheezing in young children / F. Rusconi, C. Galassi, G.M. Corbo // Am.J.Resp.Crit.Care med. - 1999. - Vol. 160, № 5. - P. 1617-1622.
14. Saglani S. Airway Remodeling and Inflammation in Symptomatic Infants with Reversible Airflow Obstruction / S. Saglani, K. Malmstrom, A.S. Pelkonen // Am.J. Respir. Crit. Care Med. - 2005. - Vol. 171. - P. 722-727.
15. Turner W.S. The relationship between Infant Airway function, Childhood Airway responsiveness, and Asthma / W.S. Turner // Am.J.Respir.Crit.Care med. - 2004. - Vol. 169. - P. 921-927.