

ФЕНОТИПОВІ ОСОБЛИВОСТІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ

О.К. Колоскова, Л.А. Іванова

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. В умовах пульмонологічного відділення обласної дитячої клінічної лікарні м. Чернівці комплексно обстежено 372 дитини, хворі на бронхіальну астму. Виділено 6 фенотипів захворювання: астма пізнього початку, тяжка, еозинофільна, атопічна, астма фізичного навантаження та гіперреактивна форма захворювання. Показано, що найвища лабільність бронхів характерна для дітей з астмою фізичного навантаження (індекс лабільності бронхів — 41,0%) і тяжкою формою захворювання (індекс лабільності бронхів — 35,8%). Гіперчутливість бронхів до гістаміну була найвищою в дітей із гіперреактивною (PC20H — 0,24 мг/мл) та астмою фізичного навантаження (PC20H — 0,98 мг/мл). Висока гіперреактивність бронхів характерна для тяжкої форми бронхіальної астми в дітей.

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, фенотипи, гіперсприйнятливості.

Вступ

Бронхіальна астма — актуальна проблема педіатрії та клінічної медицини загалом. Останніми роками в усьому світі зростає рівень захворюваності на бронхіальну астму. Захворювання, що виникло в дитинстві, часто продовжується в зрілому віці, знижує якість життя, може стати причиною інвалідизації, а іноді й загибелі пацієнтів. Епідеміологічні дослідження останніх років підтверджують значну поширеність бронхіальної астми у дітей та дорослих, яка вірює в різних країнах світу у межах 1–18% [6]. Це типове мультифакторне захворювання, у розвитку якого мають велике значення як чинники зовнішнього середовища, так і генетична схильність до розвитку даної патології [8, 9]. Поєднання цих факторів зумовлює виникнення різних фенотипів бронхіальної астми. Так, на сьогоднішній день виділяють такі фенотипи цього захворювання: 1) астма пізнього початку, для якої характерним є високий ризик персистування захворювання в дорослий вік; 2) атопічна форма, при якій визначають спадкову схильність до атопії в поєднанні з підвищеним вмістом в організмі специфічного імуноглобуліну E; 3) астма фізичного навантаження, тригерним фактором якої виступає фізична активність дитини; 4) еозинофільна бронхіальна астма, при якій як ефекторні клітини запалення дихальних шляхів виступають еозинофільні лейкоцити; 5) тяжка бронхіальна астма, при якій вже при народженні дитини відмічається ремодуляція бронхів та їх гіперсприйнятливості; 6) крім того, до особливого «гіперреактивного» фенотипу можна віднести таку форму бронхіальної астми, при якій гіперсприйнятливості бронхів значною мірою визначається генетичною компонентою, що не залежить від запалення [6, 7].

Як показує клінічний досвід останніх років, терапія бронхіальної астми, згідно з існуючими вітчизняними та міжнародними стандартами і протоколами діагностики та терапії, дає можливість досягти контролю лише в 60% випадків [2]. Це, ймовірно, пов'язано з тим, що наведені рекомендації орієнтовані на хворобу, а не на конкретного хворого з фенотиповими особливостями бронхіальної астми. Беручи до уваги те, що в кінцевому результаті контролювальна терапія захворювання спрямована на зниження гіперсприйнятливості бронхів, з практичної точки зору викликає особливий інтерес взаємовідношення цього характерного феномену бронхіальної астми з її фенотиповими проявами. Все ж слід визнати, що наразі залишається відкритим питання щодо частоти виникнення різних фенотипів цього захворювання в дітей, так і стану гіперсприйнятливості бронхів при них. Вивчення особливостей фенотипів бронхіальної астми в дітей необхідне для розробки індивідуалізованих підходів до лікування [1, 5, 6].

Мета дослідження — дослідити показники гіперсприйнятливості дихальних шляхів при різних фенотипах бронхіальної астми в дітей.

Матеріал і методи дослідження

В умовах пульмонологічного відділення обласної дитячої клінічної лікарні м. Чернівці обстежено 372 дитини, хворі на бронхіальну астму. Середній вік дітей становив $11 \pm 0,36$ року, серед обстежених було 76,4% хлопчиків. Усім дітям проведено комплексне обстеження, яке включало оцінку неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів та гіперчутливості шкіри негайного типу до основних небактеріальних алергенів. Діагноз бронхіальної астми встановлено з урахуванням міжнародних рекомендацій GINA-2009 [6] та наказу МОЗ України [4]. Для виявлення шкірних реакцій негайного типу, як міру атопії, використано стандартні небактеріальні алергени (виробництва м. Вінниця). Характер запалення в дихальних шляхах вивчено з урахуванням клітинного складу індукованого мокротиння. Неспецифічну гіперсприйнятливості бронхів оцінено за допомогою спірографічної проби з гістаміном з урахуванням як гіперчутливості дихальних шляхів (PC20H), так і їх гіперреактивності за даними дозозалежної кривої (ДЗК). Показник гіперсприйнятливості обчислено шляхом ділення ДЗК на PC20H. Лабільність бронхів вивчено у вигляді показника лабільності бронхів (ПЛБ), який являє собою оцінку ступеня їх спазму після дозованого фізичного навантаження (ІБС-індекс бронхоспазму) та бронходилатації після інгаляції сальбутамолу (ІБД-індекс бронходилатації).

Враховуючи дані наукових джерел про вірогідність існування різних фенотипів, які зумовлюють особливості перебігу бронхіальної астми в дітей, нами виділено шість фенотипів захворювання у вказаній когорти пацієнтів.

Якщо захворювання в дитини вперше проявилось у віці старше 6 років, то даний фенотип визначено як астму пізнього початку [3]. При визначенні тяжкої астми враховано частоту появи симптомів упродовж тижня і кількість госпіталізацій за рік [7]. Еозинофільний тип бронхіальної астми виділено в дітей, в індукованому мокротинні яких вміст еозинофілів становив 3% та більше [6]. Астма фізичного навантаження характеризувалась наявністю вказівки в анамнезі про розвиток бронхоспазму після фізичного навантаження, а при дослідженні показників лабільності бронхів індекс бронхоспазму (ІБС) становив 15% та більше [3]. Гіперреактивною вважалася форма астми в пацієнтів із наявністю підвищеної чутливості до гістаміну ($PC20H \leq 0,5$ мг/мл) при стійкій ремісії. Атопічна бронхіальна астма — наявність в анамнезі вказівки на атопію в родичів та позитивні шкірні проби з небактеріальними алергенами.

Таблиця

Показники реактивності бронхів при різних фенотипах бронхіальної астми в обстежених дітей

№ пор.	Фенотипи бронхіальної астми	Показники лабільності бронхів, %			Показники реактивності бронхів		
		індекс бронхо-діляції	індекс бронхо-спазму	індекс лабільності бронхів	показник гіперчутливості (мг/мл)	показник гіперреактивності (у.о)	показник гіперсприйнятливості
1.	Пізннього початку	12,4±1,2	12,5±1,1	30,0±4,1	1,9±0,1	2,0±0,1	18,6±5,7
2.	Тяжка	17,2±2,0	19,3±2,1	35,8±3,1	1,2±0,3	2,7±0,7	32,3±10,3
3.	Еозинофільна	14,9±2,0	10,7±1,8	24,6±2,7	2,6±0,9	2,1±0,1	20,5±6,6
4.	Атопічна	12,4±2,14	10,3±1,5	21,5±2,2	3,9±1,1	1,6±0,2	16,7±6,6
5.	Фізичного навантаження	16,1±1,8	25,1±1,3	41,0±2,1	0,98±0,2	1,8±0,1	19,9±7,3
6.	Гіперреактивна	14,8±1,9	16,4±1,6	31,7±2,9	0,24±0,03	1,9±0,1	23,3±7,7
	P<0,05	1–2	1–2, 5, 6; 2–3, 4, 5; 3–5, 6; 4–5; 5–6	1–5; 2–3, 4; 3–5	1–5, 6; 2–4, 6; 3–6; 4–5, 6	Немає відмінностей	Немає відмінностей

Статистичну обробку результатів проведено на персональному комп'ютері з використанням пакета прикладних програм Statistika 5.0.

Результати досліджень та їх обговорення

Проведені нами дослідження показали, що один фенотип захворювання виділено у 26,3% пацієнтів, два — у 43,5%, три — у 21,8%, чотири — у 8,1% осіб. Серед обстежених нами пацієнтів астму пізннього початку зареєстровано у 208 (55,9%) дітей. Середній вік початку захворювання в цих пацієнтів становив 9,0±0,9 року. У віці 6–8 років захворювання почалося у 48,1% пацієнтів, 9–12 років — 37,0%, старше 13 років — 14,9% дітей.

Тяжка бронхіальна астма реєструвалась у 103 (27,7%) обстежених нами пацієнтів. Середня частота появи симптомів захворювання протягом тижня в них становила 5,10±2,25, а частота госпіталізацій за рік — 3,06±0,25. Частка дітей, в яких симптоми захворювання реєструвались 1–2 рази на тиждень, становила 55,6%. У 33,3% обстежених пацієнтів симптоми астми з'являлись 3–4 рази протягом тижня, а в 11,1% — 5 та більше разів. Встановлено, що майже половина (47,0%) пацієнтів з тяжкою астмою потребувала госпіталізації 3–4 рази протягом року. У стаціонарі лікувались протягом року 1–2 рази 40,8% дітей, а понад 5 разів — 12,2% дітей.

Встановлено, що еозинофільна форма астми була у 66 (17,7%) пацієнтів. Частка еозинофілів в індукованому мокротинні цих дітей становила 12,7±1,67%. Показано, що понад 6% еозинофілів у мокротинні зареєстровано в 61,7% обстежених пацієнтів, понад 12% — у 40% дітей. У кожній п'ятої дитини в цій групі частка еозинофілів в індукованому мокротинні становила 20% та більше.

У 97 (26,1%) пацієнтів діагностовано атопічну форму астми. Індекс атопії в даній групі дітей становив 0,15±0,013, а шкірні проби виявились позитивними до всіх алергенів у 81,5±12,9% випадків. Показано, що в 12,96% випадків атопічної астми позитивною була шкірна проба з одним алергеном, а в 7,4% — з двома. Індекс атопії понад 0,15 зареєстровано у 29,1% випадків, а понад 0,25 — у 16,4% хворих з даним фенотипом астми.

Астма фізичного навантаження реєструвалась у 105 (28,2%) обстежених нами пацієнтів. У пацієнтів цієї групи в 67,7% випадків в анамнезі була вказівка на появу клінічних ознак бронхоспазму після фізичного навантаження. Індекс бронхоспазму в межах 15–20% виявився у 38,5% хворих даної групи, 21–25% — у 26,1%, а вище 26% — у 35,4% пацієнтів.

Показано, що гіперреактивна бронхіальна астма виявлялася в 46 (12,36%) обстежених нами хворих. Показник РС20Н у цій групі дітей становив 0,24±0,03 мг/мл. У 57,9% обстежених нами пацієнтів даної групи показник РС20Н становив менше 0,2 мг/мл.

Враховуючи отримані результати проведених нами досліджень, можна виділити особливості реактивності дихальних шляхів при різних фенотипах бронхіальної астми в дітей (табл.).

Таким чином, найчастіше бронхоспазм відмічався при астмі фізичного навантаження і тяжкій формі захворювання. Тоді як чутливість до гістаміну виявилась найвищою у дітей із гіперреактивною астмою.

Отримані результати досліджень показали, що можна виділити окремі фенотипи бронхіальної астми, але в цілому це лише особливості перебігу захворювання в конкретного пацієнта, а гіперреактивність дихальних шляхів характерна для всіх пацієнтів.

Висновки

1. Дітям, що страждають на бронхіальну астму, притаманні фенотипові особливості перебігу захворювання, які слід враховувати при обґрунтуванні індивідуалізованого лікування.

2. Найвища лабільність бронхів характерна для дітей з астмою фізичного навантаження і тяжкою формою захворювання.

3. Гіперчутливість бронхів до гістаміну найвища в дітей із гіперреактивною та астмою фізичного навантаження.

4. Гіперреактивність бронхів найбільш характерна для тяжкої форми бронхіальної астми в дітей.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні генетичних маркерів різних фенотипів бронхіальної астми в дітей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баранов В.С. Генотипи та фармакогенетика в профілактиці та лічненні деяких поширених захворювань у дітей / В.С. Баранов, Т.Є. Івашенко, Е.В. Баранова // Вопр. соврем. педиатрии. — 2004. — Т. 3, №6. — С. 57–61.
2. Безруков Л.О. Хронічне запалення дихальних шляхів та атопія — характерні особливості бронхіальної астми в дітей / Л.О. Безруков, О.К. Колоскова // Здоров'я ребенка. — 2008. — №1 (10). — С. 42–45.

3. Лапшин В.Ф. Астма-фенотипы в детском возрасте / В.Ф. Лапшин, Т.Р. Уманец // Здоров'я України. — 2009. — №4/1. — С. 12—14.
4. Протокол діагностики та лікування бронхіальної астми в дітей : наказ МОЗ України від 27.12.2005 р. № 767 [Електронний документ]. — Режим доступу : <http://www.moz.ua>. — Назва з екрана.
5. Пузырев В.П. Генетический взгляд на феномен сочетанной патологии у человека / В.П. Пузырев // Мед. генетика. — 2008. — №9. — С. 3—9.
6. Global initiative for asthma // Pocket guide for asthma management and prevention. — 2009. — 30 p.
7. Global initiative for asthma // Pocket guide for asthma management and prevention. — 2004. — 30 p.
8. Martinez F.D. Genes, environments, development and asthma: a reappraisal / F.D. Martinez // Eur. Respir. J. — 2007. — Vol. 29. — P. 179—184.
9. Singh A.M. Asthma exacerbations: Aetiology / A.M. Singh, W.W. Busse // Thorax. — 2007. — №61. — P. 809—816.

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Е.К. Колоскова, Л.А. Иванова

Резюме. В условиях пульмонологического отделения областной детской клинической больницы г. Черновцы комплексно обследовано 372 ребенка, больных бронхиальной астмой. Выделено 6 фенотипов заболевания: астма позднего начала, тяжелая, эозинофильная, атопическая, астма физического напряжения и гиперреактивная форма заболевания. Показано, что наибольшая лабильность бронхов характерна для детей с астмой физического напряжения (индекс лабильности бронхов — 41,0%) и тяжелой формой заболевания (индекс лабильности бронхов — 35,8%). Гиперчувствительность бронхов к гистамину была самой высокой у детей с гиперреактивной (PC20H — 0,24 мг/мл) и астмой физического напряжения (PC20H — 0,98 мг/мл). Высокая гиперреактивность бронхов характерна для тяжелой бронхиальной астмы у детей.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, фенотипы, гипервосприимчивость бронхов.

INDEXES OF BRONCHIAL HYPERSENSITIVITY IN CHILDREN WITH DIFFERENT PHENOTYPES OF BRONCHIAL ASTHMA

O.K. Koloskova, L.A. Ivanova

Summary. 372 children, suffering from bronchial asthma were examined in a complex under the conditions of the pulmonological department of the Regional Children's Hospital of the City of Chernivtsi. Six phenotypes of the disease identified: late onset asthma, severe, eosinophilic, atopic, exercise-induced asthma and a hyperreactive form of the disease. The paper demonstrates that the highest bronchial lability is characteristic of children with exercise-induced asthma (the bronchial lability index — 41,0%) and a severe form of the disease (the bronchial lability index — 35,8%). Bronchial hypersensitivity to histamine turned out to be the highest in children with hyperreactive (PC20H — 0,24 mg/ml) asthma and exercise-induced one (PC20H — 0,98 mg/ml). High bronchial hyperreactivity is characteristic of a severe form of bronchial asthma in children.

Key words: bronchial asthma, children, phenotypes, bronchial hypersensitivity.

НОВОСТИ

Найдена причина возникновения синдрома внезапной младенческой смерти

Американские ученые в ходе экспериментов на мышах установили, что отсутствие белка Atoh1 является причиной возникновения так называемого синдрома внезапной младенческой смерти, сообщает Daily Mail. Результаты работы неврологов, проделанной под руководством доктора Худы Зогби (Huda Zoghbi), опубликованы в сентябрьском номере журнала Neuron.

Синдром внезапной младенческой смерти (SIDS) обычно определяют как внезапную смерть от остановки дыхания внешне здорового младенца. Никаких признаков, предшествующих возникновению SIDS, обычно не наблюдается. Вскрытие также не позволяет выяснить причину летального исхода. Тайну SIDS ученые всего мира пытаются раскрыть уже более 60 лет.

В основном от SIDS умирают дети в возрасте 13 недель, а после достижения полугодичного возраста риск развития синдрома существенно снижается. Смерть может наступить где угодно — в детской кроватке, коляске, машине, и даже на руках у родителей.

Доктор Зогби и ее коллеги при помощи экспериментов на мышах доказали, что синдром внезапной младенческой смерти возникает у грызунов с отсутствующим геном Atoh1. «Смерть только что родившихся мышей натолкнула нас на мысль, что Atoh1 необходим для

функционирования ряда нейронов, важных для дыхания новорожденных», — отметила руководитель исследования.

Авторы работы вывели грызунов, у которых отсутствовал кодирующий белок Atoh1 ген. Половина животных скончалась сразу после рождения. В ходе эксперимента было установлено, что отсутствие белка Atoh1 негативно сказывается на миграции к месту локализации нейронов RTN, которые относятся к дыхательному центру нервной системы и расположены в пре-Бетцингеровом комплексе. Присутствие белка также необходимо для нормального развития механизма обратной химической связи, участвующего в регуляции дыхания.

Нейроны RTN ответственны за изменение ритма дыхания при повышении уровня диоксида углерода в крови. В этом случае клетки сигнализируют телу об изменении ритма дыхания, но при развитии аномальной химической связи этого не происходит. Так, мышши с отсутствующим геном Atoh1 не могли автоматически регулировать дыхание для снижения уровня диоксида углерода в крови и ее оксигенации. Организм этих грызунов не реагировал на повышенный уровень в крови углекислого газа.

Источник: <http://medvoisnik.com.ua>