



Південна  
Фундація  
Медицини

**МІЖНАРОДНА  
НАУКОВО-ПРАКТИЧНА  
КОНФЕРЕНЦІЯ**

**«ПРОБЛЕМИ, ДОСЯГНЕННЯ,  
ПЕРСПЕКТИВИ МЕДИЧНИХ НАУК»**

**м. Одеса, 20-21 липня 2012**

**Одеса 2012**

**ПОКАЗНИКИ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ ГІПЕРРЕАКТИВНОСТІ  
БРОНХІВ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ  
З РІЗНИМИ ФЕНОТИПАМИ ЗАЛЕЖНО ВІД ЧАСУ ДЕБ'ЮТУ**

Наразі бронхіальна астма (БА) у дитячому віці також розглядається як гетерогенне захворювання з багатьма фенотипами. Незважаючи на визнання гетерогенності патології, точне виділення фенотипових субтипів БА в науковій літературі є дискусійним впродовж багатьох років, різних підтипів хвороби, зокрема, це пов'язано з невідповідністю з генетичними характеристиками та особливостями клінічної симптоматології [1, с.19; 2, с.12]. У вітчизняній літературі окрема увага привертається до фенотипів БА у дітей різного віку, різного часу початку та варіантів тяжкості захворювання [3, с.14].

Диференційований підхід до терапевтичної тактики щодо БА раннього та пізнього початку та асоціації часу деб'юту з іншими характерними феноменами прогнозовано позитивно відіб'ється на результатах лікування та досягнення контролю захворювання [1, с.22-23]. Кластеризація когорти хворих на БА дітей на підгрупи з урахуванням віку деб'юту та показників функції зовнішнього дихання дозволяють не лише персоналізувати лікування, але й спрогнозувати ефективність терапії та ймовірність загострень [4, с.315-323].

Оскільки гіперприйнятливість бронхів є характерною ознакою БА [5, с.385], доцільно було проаналізувати спірометричні показники, що описують вказаний феномен у дітей з різними фенотипами захворювання залежно від часу деб'юту.

Метою дослідження було оцінити показники неспецифічної гіперреактивності дихальних шляхів у дітей, хворих на бронхіальну астму з ознаками фенотипів раннього і пізнього початку.

Матеріал та методи. На базі пульмонологічного відділення ОДКЛ м. Чернівці обстежено 50 дітей, хворих на бронхіальну астму. За віком деб'юту захворювання сформовано дві клінічні групи спостереження, зокрема, першу клінічну групу (I) склали 25 дітей із фенотипом раннього початку, інші 25 хворих із фенотипом пізнього початку сформували другу (II) клінічну групу.

За основними клінічними ознаками групи порівняння вірогідно не відрізнялися. Так, хлопчиків у I клінічній групі виявилось 18 (72%), у групі порівняння – 20 (80%,  $p_p > 0,05$ ), жителі сільської місцевості серед дітей з фенотипом раннього початку склали 68% (17

хворих), у II клінічній групі – 56% (14 осіб,  $p_p > 0,05$ ), середній вік представників I клінічної групи становив  $10,4 \pm 0,67$  років, дітей групи порівняння –  $12,7 \pm 0,65$  років ( $p > 0,05$ ).

Дослідження неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів проводили за допомогою стандартизованого інгаляційного спірометричного тесту з гістаміном [6, с.3-45] з урахуванням рекомендацій щодо стандартизації дослідження [7, с. 309-329; 8, с.96]. Показники порогової концентрації (ПК<sub>20</sub>Г) та порогової дози гістаміну (ПД<sub>20</sub>Г) застосовували для визначення гіперчутливості дихальних шляхів, враховуючи, чим вищою є їх гіперчутливість, тим нижчими є дані показники [9, с.38-42; 10, с.53-83]. Реакцію дихальних шляхів на гістамін виражали у вигляді додозалежної кривої (ДЗК), яку обчислювали за формулою [11, с. 462-467].

Лабільність бронхів визначали згідно рекомендацій [12, с.882-889; 13, 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 – індексів бронхоспазму (ІБС) та бронходилатації (ІБД).

Популяційний аналіз отриманих даних проводився з позиції біостатистики. Для даних, 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  $p < 0,05$  [14, с.123-145].

Результати дослідження та їх обговорення. При вивченні лабільності бронхів відмічено, що в одній дитині I клінічної групи спостерігалось зниження об'єму форсованого видиху за 1с (ОФВ<sub>1</sub>) після інгаляції салбутамолу, що реєстрували як негативні значення ІБД. Оскільки вказана реакція бронхів на інгаляцію  $\beta_2$ -агоніста не може вважатися типовою, результати даного пацієнта не включалися до подальшого аналізу лабільності бронхіального дерева.

У таблиці 1 наведені показники лабільності бронхів у дітей груп порівняння.

Таблиця 1  
Показники лабільності бронхів у дітей клінічних груп (M±m)

Клінічні групи	Кількість дітей	Індекс бронхоспазму, %	Індекс бронходилатації, %	Показник лабільності бронхів, %	
I	Діти з БА раннього початку	23	14,9±2,65	14,9±2,52	29,8±3,63
II	Діти з БА пізнього початку	24	17,1±2,54	10,7±1,72	27,8±3,06
p			>0,05	>0,05	>0,05

У дітей з фенотипом БА раннього початку спостерігається тенденція до виразнішої лабільності за рахунок значнішої дилатації у відповідь на інгаляцію  $\beta_2$ -агоніста. Так, позитивна бронхомоторна проба з  $\beta_2$ -адреноміметиком спостерігалася у більшій половини хворих I клінічної групи (56,5%), та лише у третини дітей групи порівняння (33,3%,  $P > 0,05$ ). Окрім цього, низька лабільність (ПЛБ менше 17%) притаманна 37,4% дітей, хворих на БА з фенотипом раннього початку та лише кожному п'ятому пацієнту з БА пізнього початку (20,8%,  $P > 0,05$ ), натомість, виразна лабільність дихальних шляхів однаково часто спостерігалася у представників обох клінічних груп (37,4% та 33,3% у I та II групах відповідно,  $P > 0,05$ ).

Водночас, тенденція до виразнішої бронхоспастичної реакції на ДФН зафіксована у представників II клінічної групи. Виразна спастична реакція (ІБС більше 20%) виявилася притаманною більш, ніж третині дітей з БА пізнього початку (37,5%), натомість серед представників I клінічної групи дані значення реєструвалися лише у 17,3% пацієнтів ( $P > 0,05$ ).

У таблиці 2 наведені показники гіперсприйнятливості дихальних шляхів у дітей груп порівняння.

Таблиця 2  
Показники гіперсприйнятливості бронхів у дітей клінічних груп (M $\pm$ m)

Клінічні групи		Кількість дітей	ПК <sub>20Г</sub> , мг/мл	ПД <sub>20Г</sub> , мл	ДЗК, ум.од.
I	Діти з БА раннього початку	19	0,57 $\pm$ 0,23	0,12 $\pm$ 0,04	2,30 $\pm$ 0,24
II	Діти з БА пізнього початку	22	0,74 $\pm$ 0,21	1,16 $\pm$ 0,04	1,71 $\pm$ 0,18
P			>0,05	>0,05	<0,05

Відмічено, що в хворих на БА з фенотипом раннього початку гіперчутливість бронхів до гістаміну виявилася дещо вищою, ніж у дітей з пізнім дебютом захворювання. Встановлено, що значення, які перевищували 1 мг/мл, у представників I групи зустрічалися дещо рідше (16,0%), ніж у представників II клінічної групи (23%,  $P > 0,05$ ).

Вищий рівень гіперчутливості бронхів у дітей I клінічної групи по відношенню до хворих на БА пізнього початку відображався також і в нижчій провокаційній дозі гістаміну. Значення ПД<sub>20Г</sub> менше 0,1 мг реєструвалися в 74% пацієнтів із феноменом БА раннього початку та двох третин випадків у II клінічній групі (63%,  $P > 0,05$ ). ПД<sub>20Г</sub> більше 0,5 мг відмічена лише в 5,2% представників I групи та у 13,1% дітей із пізнім початком захворювання ( $P > 0,05$ ).

Гіперреактивність бронхів, виражена у вигляді ДЗК, виявилася вірогідно вищою в школярів, хворих на БА із феноменом раннього початку. У більшості дітей із БА раннього початку (55,5%) спостерігалися значення вказаного показника, вищі 2,5 ум.од., а у II групі таких пацієнтів виявилася лише 6,2% ( $P < 0,05$ ). Водночас у двох третин дітей, хворих на БА із феноменом пізнього початку (62,5%) значення ДЗК не перевищували 2 ум.од., водночас, у дітей I клінічної групи такі результати фіксували в 22,2% хворих ( $P < 0,05$ ).

Висновки. Дітям, хворим на бронхіальну астму з фенотипом раннього початку притаманна тенденція до виразнішої лабільності бронхів за рахунок бронходилататорної реакції на  $\beta_2$ -адреноміметик короткої дії, а також виразніша гіперсприйнятливість до гістаміну за рахунок дещо вищої чутливості та вірогідно вищої гіперреактивності. Пацієнти з бронхіальною астмою пізнього початку характеризуються схильністю до виразнішої бронхоспастичної реакції у відповідь на дозоване фізичне навантаження.

#### Література:

1. Kiley J. Asthma phenotypes / J.Kiley, R.Smith, P.Noel // Curr. Opin. Pulm. Med. - 2007.- №13.-P.19-23.
2. Лапшин В.Ф. Астма-фенотипы в детском возрасте / В.Ф.Лапшин, Т.Р.Уманец // Здоров'я України. - 2009. -№4.- С.12-14
3. Уманец Т.Р. Диагностика и лечение бронхиальной астмы у детей с позиций доказательной медицины / Т.Р. Уманец, В.Ф. Лапшин // Здоров'я України. - 2009. - № 12. - С.14-17.
4. Wendy C. Identification of Asthma Phenotypes Using Cluster Analysis in the Severe Asthma Research Program / Wendy C., M.Moore, A.Deborah // Am. J. Respir. Crit. Care Med. -2010.- Vol 181.- P.315-323.
5. Török S. Bronchial hyperresponsiveness and exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease / S. Török, J.D. Leupp // Swiss. Med. Wkly. - 2007. -Vol. 137. - P.385-391.
6. Juniper E.F., Cockcroft D.W., Hargreave F.E. Histamine and Methacholine inhalation tests.- Lund, Sweden, 1994.- 51 pp.
7. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999 //Am.J. Respir. Crit. Care Med.-2000.- Vol.161.-P.309-329 .
8. Стандартизация легочных функциональных тестов. Доклад рабочей группы «Стандартизация тестов исследования легочной функции». Официальный отчет Европейского респираторного общества// Пульмонология.- 1993; приложение- 96 с.
9. Куличенко Г.В. Бронхопровокационное тестирование в педиатрической практике / Г.В.Куличенко, О.Ф. Лукина // Вопросы современной педиатрии. - 2005. - Т.4, № 4. - С.38-42.
10. Sterk P.J. Standartized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Report Working Party

Standardization of Lung Function Tests. European Community for Steel and Coal. Official position of the European Respiratory Society / P.J. Sterk, L.M. Fabbri, P.H. Quanjer [et al.] // Eur. Respir. J. – 1993. – Vol. 6, Suppl.16. – P. 53-83.

11. 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.

12. Silverman M. Standardization of exercise tests in asthmatic children / M. Silverman, S.D. Anderson // Arch. Dis. Child. – 1972. – Vol. 47. – P.882-889.

13. Сидельников В.М. Практическая аллергология детского возраста / В.М. Сидельников, Л.А. Безруков, В.Г. Мигаль. – К.: Здоров'я, 1985. – С.22-23.

14. Rosner B. Fundamentals of biostatistics, 6-ed. – Belmont: Duxbury Press, 2003. – 682p.

**Гресько М. Д.**

*к. мед. н., ассистент*

*Буковинского государственного медицинского университета*

*г. Черновцы, Украина*

## **ГОРМОНАЛЬНЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОРГАНИЗМЕ ЖЕНЩИН В ПЕРИОД МЕНОПАУЗЫ**

Распространенность метаболического синдрома (МС) и сахарного диабета (СД) 2 типа значительно увеличивается у женщин в возрасте старше 50 лет. Возможно, менопауза оказывает определенное влияние на повышение частоты этих состояний, которые гораздо чаще встречаются у женщин, чем у мужчин аналогичного возраста. Уже в период перименопаузы отмечается возрастное снижение функции яичников, истощение фолликулярного аппарата, изменение секреции гормонов яичниками и чувствительности фолликулов к гонадотропинам. Падение уровня эстрогенов в менопаузе также связано с развитием ожирения, остеопороза или остеопении, нарушением гемостаза, сопровождается существенным увеличением числа факторов риска атерогенеза, ведущих к развитию ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ), атеросклероза и инсультов [1, С.93]. Механизм нейроэндокринного расстройства на уровне гипоталамической и лимбической систем в этот период заключается в снижении допаминергического тонуса и увеличении норадренергического тонуса, что связано со снижением опиоидергической активности β-

эндорфинов и ухудшением деятельности серотонинергической системы [2, С. 121]. Клинические проявления расстройств гипоталамической системы: приливы и повышенная потливость, развитие АГ и ожирения, перемены настроения, беспокойство, депрессия, головные боли, изменение познавательных функций – отражают нарушения в функционировании лимбической системы. В осуществлении нейроэндокринной функции главная роль принадлежит нейростероидам, эффект которых реализуется, вероятно, через активацию и ингибирование активности рецепторов к γ-аминомасляной кислоте типа, которая вызывает гиперполяризацию мембран нейронов и снижение уровня возбудимости центральной нервной системы (ЦНС). В связи с этим в менопаузальный период происходит не только физиологическая, но и психологическая перестройка, что необходимо учитывать при коррекции и профилактике проявлений менопаузального синдрома. Кроме физиологического снижения уровня эстрогенов, постменопаузального метаболического синдрома (ПМС) включает снижение периферической чувствительности к инсулину и нарушение толерантности к глюкозе (с каждым годом после прекращения функционирования яичников такая вероятность увеличивается на 6%). Исходя из этого, физиологическое старение и наступление менопаузы можно рассматривать как инсулинорезистентное состояние. Важным показателем нарушения углеводного обмена и одновременно независимым фактором риска сердечно-сосудистой патологии является сывороточная концентрация инсулина. Этот анаболический гормон индуцирует многообразные биологические эффекты, в числе которых торможение процессов липолиза, стимуляция синтеза триглицеридов, контроль секреции лептина. В менопаузе биосинтез инсулина снижен, но одновременно увеличен период его полураспада в сыворотке крови, снижена элиминация, повышена инсулинорезистентности (ИР). По данным И.Г. Шестаковой (2001), повышение базального уровня инсулина отмечается у 89% женщин в постменопаузе, у трети из них обнаруживаются клинические симптомы ИР. Инсулин влияет на активность липопротеиновой липазы, и в случае ИР уровень незатерифицированных жирных кислот повышается, что способствует усиленному синтезу триглицеридов и снижению уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Эти и другие изменения спектра липопротеидов хорошо известны у женщин в пери- и постменопаузе: наряду с гипертриглицеридемией отмечены повышение уровня общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и субфракции липопротеина (а) (ЛП(а)), снижение уровня холестерина ЛПВП, особенно 2-й субфракции. Указанный вариант дислипидемии как значимый фактор менопаузального метаболического синдрома положительно коррелирует со степенью дефицита эстрадиола. Кроме того, «незанятые» эстрадиолом