МЕДИЧНІ НАУКИ

УДК 616.248-053.2-07

ПОКАЗНИКИ ЗАПАЛЕННЯ ТА ГІПЕРРЕАКТИВНОСТІ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ТЯЖКУ БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ФІЗИЧНОЇ НАПРУГИ

Безруков Л.О., Гарас М.Н., Кухта О.Я.
Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет»
Климюк Х.І.
Яремчанська центральна міська лікарня

Відповідно до результатів аналізу маркерів запалення бронхів та гіперреактивності дихальних шляхів у школярів, хворих на тяжку бронхіальну астму фізичної напруги, установлено, що для даної когорти хворих характерна гіпереозинофілія індукованого мокротиння (відносний вміст еозинофілів мокротиння більше 8%). Припущення щодо виразнішої гіперчутливості у школярів з тяжкою астмою фізичної напруги підтверджувалося вірогідно більшою часткою пацієнтів з тяжкою гіперсприйнятливістю бронхів до гістаміну (PC20H менше 0,5 мг/мл), ніж серед дітей без вказаного фенотипу.
Ключові слова: тяжка бронхіальна астма, діти, фенотип фізичної напруги, запалення бронхів, гіперреактивність дихальних шляхів.

Постановка проблеми. Бронхіальна астма (БА) – одне з найпоширеніших хронічних мультифакторних захворювань респіраторної системи, яке формується завдяки сукупності генетичної схильності під впливом факторів навколишнього середовища. Щорічно БА забирає життя у 100 тисяч людей. Середній показник смертностіза даними, отриманим з 48 країн світу, відповідає 7,9 на 100 тисяч населення. За даними ВОЗ понад 300 мільйонів людей в усьому світі мають БА. У дітей перебіг БА більш тяжкий, якщо вона поєднується з іншими алергічними захворюваннями дихальних шляхів або нейродермітом [1, с. 47-53].

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Орієнтовно біля12% хворих із БА страждають внаслідок тяжкої форми 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 БА дитячого віку є серйозною медичною та соціальною проблемою. Тяжка БА у дітей – це клінічна форма захворювання, яка характеризується наявністю постійних денних, нічних симптомів, частими загостреннями, що призводять до зниження функціональних легеневих параметрів, високим рівнем бронхіальної гіперреактивності [1, с. 47-53]. Діти, що страждають на тяжку бронхіальну астму мають підвищений ризик несприятливих наслідків, зокрема, пов'язаних із побічними ефектами високодозової кортикостероїдної терапії, з частими загрозливими для життя загостреннями, що значно погіршують якість життя [3, с. 489–500]. Все частіше дослідниками визнається, що тяжка астма є досить неоднорідним захворюванням [1, с. 47-53], пов'язаним із наявністю цілої низки клінічних і запальних фенотипів, зокрема, нейтрофільного та еозинофільного [4, с. 46-57].

Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми. Окремим фенотипом можна вважати бронхоспазм фізичної напруги, що досить часто трапляється у дітей, хворих на БА [5, с. 1024-1031]. Термін «бронхоконстрикція фізичної напруги» описує транзиторне звуження дихальних шляхів після фізичного навантаження вправ, є одним із варіантів гіперреактивності бронхів, яка визначається як тенденція дихальних шляхів до легшого та швидшого звуження просвіту у відповідь на численне розмаїття бронхоконтрикторних подразників [6, с. 65-67]. Оскільки гіперреактивність дихальних шляхів є характерною ознакою астми, а співвідношення фенотипів тяжкої БА та астми фізичної напруги у дітей, згідно даних літератури, є дискутабельним та недостатньо вивченим, доцільним вважається дослідити показники, що характеризують основні феномени захворювання, у дітей, хворих на тяжку БА з урахуванням наявності бронхоконстрикції фізичної напруги.

Метою роботи було проаналізувати маркери запалення та гіперсприйнятливості бронхів у дітей шкільного віку, хворих на тяжку бронхіальну астму фізичної напруги (БАФН).

Матеріал та методи. На базі пульмонологічного відділення КМУ «Обласна дитяча клінічна лікарня» (м. Чернівці) обстежено 46 дітей, хворих на тяжку персистувальну бронхіальну астму. Діагноз захворювання та його тяжкість верифікували на підставі чинних національних [7, с. 1-25] та міжнародних [8, с. 1-64] регламентувальних документів. Критеріями БАФН були вказівки на провокаційну роль фізичної напруги у розвитку нападів захворювання, а також зниження ФОВ1 на 15% і більше після дозованого бігу [9, с. 115-118]. До І клінічної групи увійшли 15 школярів, хворих на тяжку бронхіальну астму, що відповідали вказаним критеріям, ІІ клінічну групу (порівняння) сформувала 31 дитина, хвора на тяжкий варіант захворювання, без ознак бронхоконстрикції фізичної напруги.

© Безруков Л.О., Гарас М.Н., Кухта О.Я., Климюк Х.І., 2017

За основними клінічними характеристиками групи були співставлюваними. Так, середній вік школярів І клінічної групи становив 12,2±0,9 року, а дітей ІІ клінічної групи – 12,8±0,5 року (p>0,05), більше половини пацієнтів обох груп складали хлопчики (60,5% та 58,1% у І та ІІ групах відповідно, p_{φ}>0,05) та мешканці сільської місцевості (60,5% та 45,1% у І та ІІ групах відповідно, p_{φ}>0,05). Усі діти отримували еквівалентний тяжкості та контролю обсяг протизапального лікування, що визначається чинними стандартами надання медичної допомоги [7].

Гіперсприйнятливість дихальних шляхів оцінювали за результатами бронхопровокаційної проби з гістаміном шляхом визначення гіперчутливості бронхів до подразника з обчисленням показників порогової концентрації (ПК20Г) та дози (ПД20Г) [10, с. 1-51], а також гіперреактивності дихальних шляхів, що відображали як дозозалежну криву (ДЗК) [11, с. 462-467].

Інтенсивність запалення бронхів визначали за вмістом в легеневому експіратіметаболітів монооксиду нітрогена за Ємченком Н.Л. [12, с. 19-20].

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 сальбутамолу). 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].

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 [14, с. 110-135].

Виклад основного матеріалу дослідження. Інфламатометричні показники відображали характер та інтенсивність запалення бронхів. Характер запального процесу встановлений за результатами цитологічного дослідження складу індукованого мокротиння, зокрема, середній вміст еозинофільних гранулоцитів індукованого мокротиння у дітей І клінічної групи склав 10,0±2,8%, у пацієнтів групи порівняння – 6,2±2,3% (p>0,05), нейтрофілів – 55,1±5,2% та 53,5±5,1% у представників І та ІІ клінічних груп відповідно (p>0,05).

Установлено тенденцію до відносної гіпереозинофілії мокротиння у дітей, хворих на тяжку БА фізичної напруги, у порівнянні із представниками ІІ клінічної групи. Зокрема, еозинофільний характер запалення траплявся у більшості школярів, хворих на тяжку бронхіальну астму фізичної напруги (60,1%), та у 47,2% представників групи порівняння (p_{φ}>0,05). Виявлені відмінності підтверджуються результатами дискретного аналізу клітинного складу індукованого мокротиння, зокрема, вірогідно більшою часткою школярів І клінічної групи (60,1%) з явищами гіпереозинофлії мукоспіну (середній вміст еозинофільних гранулоцитів більше 8%), ніж серед представників групи порівняння (17,6%, p_{φ}<0,05). Таким чином, відносний ризик гіпереозинофілії (>8%) індукованого мокротиння на тлі тяжкої бронхіальної астми фізичної напруги склав 3,4 (95% ДІ 1,2-9,0) при співвідношення шансів 7,0 (95% ДІ 1,2-41,3). Посттестова ймовірність виявлення гіпереозинофілії індукованого мокротиння у дітей, хворих на тяжку бронхіальну астму фізичної напруги, зростала на 25%.

У дітей клінічних груп порівняння високою виявилася активність запального процесу в бронхах, маркером якого обрано вміст метаболітів монооксиду нітрогену в легеневому експіраті. Так вміст метаболітів монооксиду нітрогену в експіраторному конденсаті дітей обох клінічних груп майже збігався у середніх значеннях (46,5±5,1 мкмоль/л та 46,5±3,5 мкмоль/л у представників І та ІІ груп відповідно, p>0,05). Таким чином, показники активності запалення, ймовірно, відображають тяжкість захворювання проте не залежать від характеру відповіді дихальних шляхів на фізичне навантаження.

На відміну від інфламатометричних маркерів, під час аналізу гіперсприйнятливості бронхів встановлена виразніша гіперчутливість дихальних шляхів до гістаміну у школярів, хворих на тяжку бронхіальну астму фізичної напруги (таблиця).

Таблиця

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

Клінічні групи	ПК20Г, мг/мл	ПД20Г, мг	ДЗК, у.о.
І клінічна група	0,33±0,13	0,07±0,03	2,62±0,18
ІІ клінічна група	0,71±0,20	0,16±0,04	2,34±0,11
P	<0,05	<0,05	<0,05

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

Виявлена виразніша гіперсприйнятливість бронхів у школярів, хворих на тяжку бронхіальну астму фізичної напруги, підтверджується вірогідно більшою часткою пацієнтів із виразною гіперчутливістю дихальних шляхів до гістаміну (ПК20Г<0,5 мг/мл) серед представників І клінічної групи (87,5%), ніж серед дітей без явищ конструкції фізичного зусилля (54,5%, p_{φ}>0,05).

Висновки.

1. Показники запалення бронхів у дітей, хворих на тяжку бронхіальну астму фізичної напруги, характеризуються дещо більшою часткою пацієнтів із еозинофільним характером запального процесу та гіпереозинофілією індукованого мокротиння.

2. Встановлено вірогідно виразнішу гіперчутливість дихальних шляхів до гістаміну у

школярів, хворих на тяжку бронхіальну астму фізичної напруги.

Перспективи подальших досліджень полягають в аналізі ефективності базисної та швидкодопоміжної терапії бронхіальної астми у дітей з фенотипом бронхоконстрикції фізичної напруги.

Список літератури:

1. Ярощук Л.Б. Можливості прогнозування та фактори ризику тяжкого перебігу бронхіальної астми у дітей / Л.Б. Ярощук // Астма та алергія. – 2015. – № 2. – С. 47-53.
2. 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.
3. 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.
4. Green R.H. Stability of inflammatory phenotypes in asthma / R.H. Green, I. Pavord // Thorax. – 2012. – № 2. – P. 46-57.
5. Wanrooij V., Willeboordse M., Dompeling E. Exercise training in children with asthma: a systematic review / V. Wanrooij, M. Willeboordse, E. Dompeling // Br. J. Sports Med. – 2014. – № 48. – P. 1024-1031.
6. Сажин С.І., Ремовська Н.М. Астма фізичного навантаження: клінічно-параклінічна ефективність профілактичного лікування дітей шкільного віку залежно від типу ацетилювання / С.І. Сажин, Н.М. Ремовська // Молодий вчений. – 2016. – № 1 (28), Ч. 3. – С. 65-67.
7. 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.
8. 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.
9. Григола О.Г. Клінічно-спірографічні особливості фенотипу бронхіальної астми фізичної напруги в дітей шкільного віку / О.Г. Григола // Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». – 2013. – Т. 13, № 3. – С. 115-118.
10. Juniper E.F. Histamine and Methacholine inhalation tests / E.F. Juniper, D.W. Cockcroft, F.E. Hargreave. – Lund, Sweden, 1994. – 51 p.
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. 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.
13. Lemiure 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. Lemiure // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. – 2004. – Vol. 4, № 2. – P. 22-26.
14. Medical Epidemiology / [R.S. Greenberg, S.R. Daniels, W.D. Flanders et al.]. – [4th Edition]. – Norwalk, CT: Appleton & Lange, 2004. – 196 p.

Безруков Л.А., Гарас Н.Н., Кухта О.Я.
Высшее государственное учебное заведение Украины
«Буковинский государственный медицинский университет»
Климюк К.И.
Япемчанская центральная городская больница

ПОКАЗАТЕЛИ ВОСПАЛЕНИЯ И ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ФИЗИЧЕСКОГО НАПРЯЖЕНИЯ

Аннотация
При анализе маркеров воспаления бронхов и гиперреактивности дыхательных путей у школьников, страдающих тяжелой бронхиальной астмой физического напряжения, установлено характерную для них гиперэозинофилию (относительное содержание эозинофилов мокроты більше 8%). Предположение о значительной гиперчувствительности дыхательных путей у школьников с астмой физического напряжения подтверждался вероятно большей долей пациентов с тяжелой гипервосприимчивостью бронхов к гистамину (PC20H менше 0,5 мг/мл), чем среди детей без указаного фенотипа.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, дети, фенотип физического напряжения, воспаление бронхов, гиперреативность дыхательных путей.

Bezrukov L.O., Garas M.N., Kuhta O.Ya.
Higher State Educational Establishment of Ukraine
«Bukovinian State Medical University»
Klymiuk H.I.
Yaremche Central City Hospital

INDICES OF AIRWAY INFLAMATION AND HYPRERREACTIVITY IN CHILDREN SUFERRED FROM SEVERE EXERCICE-INDUCED ASTHMA

Summary
According to analyze markers of bronchial inflammation and airway hyperreactivity in schoolage children, having severe exercise-induced asthma it have been shown greater proportion of schoolchildren with exercise-induced asthma was with symptoms of mucospin hypereosinophilia (average content of eosinophilic granulocytes over 8%) than those without phenomena of exercise-induced constriction. The fact that the bronchi of the schoolchildren with severe exercise-induced bronchial asthma are hyperresponsive was confirmed by a significantly greater proportion of patients with severe airway hypersensitivity to histamine (PC20H<0,5 mg/ml) among the children with exercise-induced asthma than those without phenomena of exercise-induced constriction.
Keywords: severe bronchial asthma, children, exercise-induced phenotype, bronchial inflammation, airway hyperreactivity.