

УДК: 616.248-053.2-07

**Л. О. Безруков, М. Н. Гарас**

ДУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

# Неспецифічна гіперреактивність бронхів у школярів із атопічним та неатопічним фенотипами бронхіальної астми

**Ключові слова:** бронхіальна астма, діти, атопічний фенотип, гіперреактивність бронхів.

Серед хронічних та рецидивних захворювань органів дихання в дитячому віці провідне місце займає бронхіальна астма (БА) та рецидивний бронхіт. Особливої значимості проблема цих захворювань набуває з огляду на положення, згідно з яким рецидивні захворювання органів дихання у дітей є дебютом хронічної бронхолегеневої патології дорослого періоду життя [1, 16]. Одним із актуальних аспектів недостатнього контролю БА є її фенотипова неоднорідність [15, 18]. Питання диференціації астма-фенотипів дитячого віку, що визначають особливості перебігу захворювання та індивідуальні підходи до лікування, є однією з основних дискусійних проблем в алергології [5]. Клінічні фенотипи БА є гетерогенними, їх формування залежить від генетичних і екологічних впливів та визначається, здебільшого, взаємодією клітинних елементів дихальних шляхів та імунної системи [19]. Наразі фенотипування захворювання відбувається в двох напрямках: за клінічними, патофізіологічними, молекулярними маркерами [12] та варіантами відповіді на терапію [21]. Оскільки класифікація БА передбачає атопічну та неатопічну форми [7, 10, 14], доцільним вважалося проаналізувати з позицій доказової медицини показники, що відображають характерний феномен захворювання – гіперреактивність бронхів за даних фенотипів.

**Мета дослідження** – оцінити показники гіперсприйнятливості та лабільності бронхів у хворих на бронхіальну астму дітей шкільного віку із захворюванням атопічного та неатопічного фенотипів.

## Матеріали та методи дослідження

На базі пульмонологічного відділення ОДКЛ (м. Чернівці) з дотриманням принципів біоетики обстежено

64 дитини, хворих на БА. Для виявлення міри атопії використовували дослідження анамнестичного атопічного статусу та показники шкірних реакцій негайного типу зі стандартними небактеріальними аероалергенами (виробництво ТОВ «Імунолог», м. Вінниця) [3, 11]. За результатами обстеження першу клінічну групу (I) сформували 38 дітей із фенотипом атопічної БА, а решта 26 хворих на неатопічну БА увійшли до складу другої (II) клінічної групи. За основними клінічними ознаками групи порівняння вірогідно не відрізнялися. Так, хлопчиків у I клінічній групі було 28 (73,7 %), у групі порівняння – 14 осіб (53,9 %,  $p > 0,05$ ), жителі сільської місцевості серед дітей з фенотипом атопічної БА становили 60,5 %, а у II клінічній групі – 73,1 % (19 хворих,  $p > 0,05$ ). Середній вік представників I клінічної групи становив  $11,6 \pm 0,55$  року, дітей групи порівняння –  $(12,0 \pm 0,68)$  року,  $p > 0,05$ .

Лабільність бронхів визначали згідно з рекомендаціями [6, 8, 20] шляхом оцінки їх реакції на дозоване фізичне навантаження (ДФН) та інгаляцію  $\beta_2$ -адреноміметика короткої дії (200 мкг салбутамолу) з подальшим обчисленням показника лабільності бронхів як суми компонентів – індексів бронхоспазму (ІБС) та бронходилатації (ІБД). Позитивною вважали бронхомоторну пробу із салбутамолом з показниками ІБД більше 12 % [6].

Дослідження гіперсприйнятливості бронхів проводили за допомогою стандартизованого інгаляційного спірометричного тесту з гістаміном [17] з урахуванням рекомендацій щодо стандартизації дослідження [9]. 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 [4]. Під час бронхопровокаційної проби з дозованим фізичним навантаженням в одного пацієнта II клінічної групи відмічалися симптоми візінгу, через що вивчення лабільності дихальних шляхів у нього зупинили, хворий вибув з подальшого дослідження.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили з позиції біостатистики [13]. Для оцінки діагностичної цінності тестів визначали їх чутливість, специфічність, передбачувану цінність позитивного та негативного результату з визначенням їх довірчих інтервалів (95 % ДІ) та відношення правдоподібності результатів тесту. Оцінку ризику реалізації події проводили з урахуванням вірогідності величин відносного ризику, співвідношення шансів та посттестової ймовірності, а також визначення їх довірчих інтервалів [2].

### Результати та їх обговорення

У таблиці 1 наведено показники лабільності бронхів у дітей груп порівняння у відповідь на ДФН (ІБС) та інгаляцію сальбутамолу (ІБД), а також середні значення інтегрального показника лабільності бронхів (ПЛБ).

У дітей з фенотипом atopічної БА спостерігається тенденція до виразнішої лабільності, здебільшого, за рахунок значнішої дилатації у відповідь на інгаляцію  $\beta_2$ -адреноміметика. Так, позитивна бронхомоторна проба з  $\beta_2$ -адреноміметиком спостерігалася у 42,1 % представників I клінічної групи та лише у 28 % дітей групи порівняння ( $p > 0,05$ ). Виражена дилатаційна реакція дихальних шляхів (ПЛБ більше 20 %) притаманна кожному п'ятому пацієнту з atopічною БА (21,1 %) та лише 4 % дітей з фенотипом неatopічної БА ( $p < 0,05$ ). Таким чином, ІБД зі значеннями більше 20 % вказував на відносний ризик atopічного фенотипу 1,9 (95 % ДІ 0,2–13,9) при співвідношенні шансів 17,4 (95 % ДІ 2,1–142,1). Посттестова ймовірність верифікації atopічної БА вказаних значеннях ІБД зростала на 41 %.

Низькі показники ІБС та ІБД здебільшого притаманні представникам II клінічної групи. Зокрема, приріст об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ<sub>1</sub>) менше 12 % на інгаляцію сальбутамолу спостерігався у 2/3 дітей з фенотипом неatopічної БА і лише у 52,1 % представників I клінічної групи ( $p > 0,05$ ). Мінімальна бронхоспастична реакція у відповідь на дозоване фізичне навантаження (ІБС менше 10 %

вірогідно частіше відмічалася у пацієнтів з фенотипом atopічної БА (60,5 %) відносно групи порівняння (36 %;  $p < 0,05$ ), у 10,5 % представників I клінічної групи реакція на ДФН виявилася парадоксально дилатаційною. Таким чином, ІБС зі значеннями більше 10 % свідчив про відносний ризик atopічного фенотипу 1,4 (95 % ДІ 0,7–2,5) при співвідношенні шансів 2,2 (95 % ДІ 0,7–6,5). Посттестова ймовірність виявлення atopічного фенотипу захворювання при вказаних значеннях ІБС зростала лише на 10 %.

Оскільки показник лабільності бронхів є інтегральним і відображає сумарну відповідь бронхів на дозоване фізичне навантаження та інгаляцію сальбутамолу, більше виражені його значення виявилися у дітей із фенотипом atopічної БА. Зокрема, висока лабільність бронхів (ПЛБ більше 20 %) спостерігалася у понад половини представників I клінічної групи (52,6 %) і лише у 40 % дітей із неatopічною БА ( $p > 0,05$ ). Виражена лабільність бронхіального дерева (ПЛБ більше 30 %) також частіше реєструвалася серед хворих із atopічним фенотипом захворювання, зокрема, у кожного четвертого (26,3 %), порівняно з представниками II клінічної групи (16 %;  $p > 0,05$ ). Відповідно виражена лабільність бронхів вказувала на відносний ризик atopічної БА 1,2 (95 % ДІ 0,4–3,5) при співвідношенні шансів 1,8 (95 % ДІ 0,5–6,8). Посттестова ймовірність верифікації atopічної БА при вказаних значеннях показника лабільності зростала не більше, ніж на 12 %.

При аналізі гіперсприйнятливості бронхів встановлено тенденцію до більшої вираженості даного феномена у дітей з фенотипом atopічної БА. Зокрема, ПК<sub>20</sub>Г становила ( $1,3 \pm 0,3$ ) мг/мл у пацієнтів I групи проти ( $2,2 \pm 0,8$ ) мг/мл у представників групи порівняння ( $p > 0,05$ ).

Відмічено, що виражкна гіперсприйнятливості бронхів (ПК<sub>20</sub>Г < 0,6 мг/мл) спостерігалася у майже 2/3 хворих I клінічної групи (60,5 %) і лише у 28 % представників групи порівняння ( $p > 0,05$ ) та вказувала на відносний ризик atopічної БА 1,6 (95 % ДІ 0,8–3,3) при співвідношенні шансів 3,9 (95 % ДІ 1,3–11,7). Посттестова ймовірність виявлення atopічного фенотипу БА при вираженій гіперсприйнятливості зростала лише на 18 %.

Інформативність показників лабільності та гіперсприйнятливості бронхів у підтвердженні atopічного фенотипу захворювання відносно неatopічної БА наведено у таблиці 2.

Показники лабільності та гіперсприйнятливості бронхів у підтвердженні atopічної БА відносно неatopічного

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

Таблиця 1

Клінічні групи		Кількість дітей	Індекс бронхоспазму, %	Індекс бронходилатації, %	Показник лабільності бронхів, %
I	Діти з atopічною БА	38	11,4 ± 1,7	11,8 ± 1,9	23,2 ± 2,7
II	Діти з неatopічною БА	25	10,5 ± 1,7	7,6 ± 1,9	18,1 ± 2,8
p			>0,05	>0,05	>0,05

Примітка: p – критерій вірогідності за Стьюдентом.

**Діагностична цінність показників неспецифічної гіперреактивності бронхів у підтвердженні atopічної бронхіальної астми**

Таблиця 2

Показники лабільності та гіперсприйнятливості бронхів	Діагностична цінність, %				Відношення правдоподібності	
	чутливість	специфічність	прогностична цінність		позитивного результату	негативного результату
			позитивного результату	негативного результату		
ІБД >20 %	42	96	94	52	10,5	0,6
ІБС >10 %	55	64	67	51	1,5	0,6
ПЛБ >30 %	26	84	71	42	1,6	0,8
ПК <sub>20</sub> Г <0,6 мг/мл	60	72	76	54	2,1	0,5

фенотипу захворювання виявилися досить специфічними із значною часткою хибно-негативних результатів.

### Висновки

1. Дітям, хворим на atopічну БА, притаманна тенденція до більш вираженої лабільності бронхів, здебільшого, за рахунок бронходилатаційної реакції на  $\beta_2$ -адреноміметик короткої дії, а також більш виражена гіперсприйнятливості дихальних шляхів до гістаміну.

2. При обраних розподільчих точках показники лабільності бронхів, зокрема, інтегральний її показник та індекс бронходилатації, вирізняються достатньою специфічністю (84 % та 96 % відповідно) у верифікації atopічного фенотипу БА у дітей.

3. Використання маркерів неспецифічної гіперреактивності бронхів у підтвердженні atopічної БА відносно неatopічного фенотипу захворювання є доцільним лише в комплексі з іншими клінічними та лабораторно-інструментальними показниками, які відображають основні характеристики захворювання.

Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні у дітей з фенотипами atopічної та неatopічної БА маркерів активності запалення бронхів, а також оцінка діагностичного та прогностичного значення вказаних маркерів.

### Список літератури

1. Антипкін, Ю. Г. Рецидивующий бронхит у детей: дискуссионные вопросы [Текст] / Ю. Г. Антипкін, В. Ф. Лапшин, Т. Р. Уманец // Здоров'я України. – 2008. – № 18/1. – С. 19–21.
2. Біостатистика [Текст] / За ред. В. Ф. Москаленка. – К.: Книга плюс, 2009. – 184 с.
3. Іванова, Л. А. Показники гіперсприйнятливості бронхів при різних фенотипах бронхіальної астми в дітей [Текст] / Л. А. Іванова // Буковинський мед. вісник. – 2010. – Т. 14, № 4. – С. 35–37.
4. Куличенко, Т. В. Бронхопровокационное тестирование в педиатрической практике / Т. В. Куличенко, О. Ф. Лукина [Текст] // Вопросы современной педиатрии. – 2005. – Т. 4, № 4. – С. 38–42.
5. Недельська, С. М. Фенотипові особливості бронхіальної астми у дітей міста Запоріжжя [Текст] / С. М. Недельська, Л. І. Кляцька, Н. М. Марчук // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2013. – № 2. – С. 57–60.

6. Новик, Г. А. Спирометрия и пикфлоуметрия при бронхиальной астме у детей (практика оценки и мониторинга) [Текст] / Г. А. Новик, А. В. Боричев. – СПб.: ГПМА, 2007. – 68 с.

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

9. Стандартизация легочных функциональных тестов. Доклад рабочей группы «Стандартизация тестов исследования легочной функции». Официальный отчет Европейского респираторного общества [Текст] // Пульмонология. – 1993. – Приложение. – 96 с.

10. Сучасна класифікація бронхіальної астми у дітей [Текст] / Ю. Г. Антипкін, В. Ф. Лапшин, Т. Р. Уманец [та ін.] // Перинатологія та педіатрія. – 2011. – № 1. – С. 8–10.

11. Уманець, Т. Р. Клініко-анамнестичні особливості фенотипів бронхіальної астми у дітей [Текст] / Т. Р. Уманець // Перинатологія та педіатрія. – 2011. – № 2. – С. 69–71.

12. 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.

13. Fundamentals of biostatistics [Text] / B. Rosner. – Belmont: Duxbury Press, 2003. – 682 p.

14. 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.

15. Green, R. H. Stability of inflammatory phenotypes in asthma [Text] / R. H. Green, I. Pavord // Thorax. – 2012. – № 2. – P. 46–57.

16. Hedlin, G. An update on paediatric asthma [Text] / G. Hedlin, J. Konradsen, A. Bush // Eur. Respir. Rev. – 2012. – Vol. 21 (125). – P. 175–185.

17. Juniper, E. F. Histamine and Methacholine inhalation tests [Text] / E. F. Juniper, D. W. Cockcroft, F. E. Hargreave. – Lund, Sweden, 1994. – 51 p.

18. Kiley, J. Asthma phenotypes [Text] / J. Kiley, R. Smith, P. Noel // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2007. – Vol. 13, № 1. – P. 19–23.

19. Lloyd, C. M. T-cells in asthma: influences of genetics, environment, and T-cell plasticity / C. M. Lloyd, S. Saglani [Text] // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2013. – Vol. 131, № 5. – P. 1267–1274.

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

21. Weiss, S. T. New approaches to personalized medicine for asthma: Where are we? [Text] / S. T. Weiss // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2012. – Vol. 129, № 2. – P. 327–334.

**НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬ БРОНХОВ  
У ШКОЛЬНИКОВ С АТОПИЧЕСКИМ И НЕАТОПИЧЕСКИМ  
ФЕНОТИПАМИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ***Л. А. Безруков, Н. Н. Гарас***Резюме**

Одним из актуальных аспектов недостаточного контроля бронхиальной астмы (БА) определяется ее фенотипическая неоднородность. Вопрос дифференциации астма-фенотипов детского возраста, определяющие особенности течения заболевания и индивидуальные подходы к лечению является одной из основных дискуссионных проблем в детской аллергологии.

**Целью исследования** было оценить показатели гипервосприимчивости и лабильности бронхов у детей школьного возраста, больных БА, с атопическим и неатопическим фенотипами заболевания.

**Материалы и методы исследования.** В статье представлены результаты анализа показателей неспецифической гиперреактивности бронхов у 64 детей с фенотипами атопической (38 пациентов) и неатопической (26 школьников) БА. Для выявления степени атопии использовали исследования анамнестического атопического статуса и показатели кожных реакций немедленного типа со стандартными небактериальными аэроаллергенами. Лабильность бронхов определяли путем оценки их реакции на дозированную физическую нагрузку и ингаляцию  $\beta_2$ -адреномиметика короткого действия. Гипервосприимчивость бронхов исследовали с помощью стандартизированного ингаляционного спирометрического теста с гистамином. По основным клиническим признакам группы сравнения достоверно не отличались.

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что для детей с атопической БА характерна тенденция к выраженной лабильности бронхов ( $23,2 \pm 2,7$  %) против ( $18,1 \pm 2,8$  %),  $p < 0,05$ , в основном, за счет бронходилатационной реакции на  $\beta_2$ -адреномиметик короткого действия ( $11,8 \pm 1,9$  %) против ( $7,6 \pm 1,9$  %),  $p < 0,05$ , а также выраженная гипервосприимчивость дыхательных путей к гистамину ( $1,3 \pm 0,3$  мг/мл у пациентов первой группы против ( $2,2 \pm 0,8$  мг/мл у представителей группы сравнения),  $p < 0,05$ . В то же время, в верификации атопического фенотипа БА у детей показатель лабильности бронхов ( $>20$  %) и индекс бронходилатации ( $>30$  %) оказались специфическими (84 % и 96 % соответственно), однако низкочувствительными (26 % и 42 % соответственно).

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, атопический фенотип, гиперреактивность бронхов.

*Научно-практический журнал «Астма и аллергия», 2015, №1*

*Л. А. Безруков,*

*д-р мед. наук, профессор,*

*ГУ «Буковинский государственный медицинский университет»,*

*58023, Украина, г. Черновцы, ул. Русская, 207а*

*тел.: +38(037)257-56-60*

*e-mail: leobezrukov@yandex.ru*

**NONSPECIFIC BRONCHIAL HYPERREACTIVITY  
IN SCHOOLCHILDREN WITH ATOPIC AND NONATOPIIC  
PHENOTYPES OF BRONCHIAL ASTHMA***L. O. Bezrukov, M. N. Garas***Summary**

One of the important aspects of inadequate asthma control is determined by its phenotypic heterogeneity. Question of asthma phenotypes differentiation in childhood, defining features of the disease course and individual treatment approaches, is a major controversial problem in pediatric allergology.

**The aim** of the study was to evaluate the indices of bronchial hyperresponsiveness and lability in school-age children with atopic and nonatopic asthma phenotypes.

**Materials and methods.** In article has been presented the results of analysis of nonspecific bronchial hyperreactivity indices in 64 children with atopic (38 patients) and nonatopic (26 schoolchildren) phenotypes of bronchial asthma. To identify the degree of atopy has been used anamnestic atopic status and skin allergic tests. Bronchial lability was determined according to recommendations by assessing their response to dosed physical load and short-acting  $\beta_2$ -agonists inhalation. Investigation of bronchial hyperresponsiveness was performed using standardized spirometric inhalation histamine test. For the main clinical features comparison groups did not differ significantly.

**Results and conclusions.** It was found that children with atopic asthma is characterized by a tendency to expressive bronchial lability ( $23,2 \pm 2,7$  %) versus ( $18,1 \pm 2,8$  %),  $p < 0,05$ , mostly due to dilation response to short acting  $\beta_2$ -agonists ( $11,8 \pm 1,9$  %) versus ( $7,6 \pm 1,9$  %),  $p < 0,05$ , and expressive airway hyperresponsiveness to histamine ( $1,3 \pm 0,3$  mg/ml in patients of the first group versus ( $2,2 \pm 0,8$  mg/ml of the representatives of the comparison group,  $p < 0,05$ ). However, in the verification of atopic asthma phenotype in children, bronchial lability index ( $> 20$  %) and the bronchodilation index ( $>30$  %) were specific (84 % and 96 %, respectively) with low sensitivity (26 % and 42 % respectively).

**Key words:** bronchial asthma, children, atopic phenotype, bronchial hyperreactivity.

*Theoretical and practical J. «Asthma and Allergy», 2015, 1*

*L. A. Bezrukov,*

*MD, Professor,*

*GU «Bukovinian State Medical University»*

*58023, Ukraine, Chernivtsi, Ruska str., 207a*

*tel.: +38(037)257-56-60*

*e-mail: leobezrukov@yandex.ru*