

УДК 616.248-036.1:616.233]-092-053.2:575.21

С.І. Тарнавська

**ЛАБІЛЬНІСТЬ БРОНХІВ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ДІТЕЙ
ЗАЛЕЖНО ВІД ЗАПАЛЬНИХ ПАТЕРНІВ КРОВІ**

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Резюме. Проведення комплексного клінічно-параклінічного обстеження 120 дітей, хворих на бронхіальну астму, дозволило встановити, що найвиразніші показники неспецифічної реактивності бронхів на непрямі бронхоспазмозгенні стимули асоціювали з гіпергранулоцитарним запальним патерном крові, за якого зростали шанси підвищеної лабільності дихальних шляхів (показника лабільності бронхів >30 %) у 14,2 раза. Нейтрофільний запальний патерн переважно супроводжувався процесами бронхоконстрикції: шанси наявно-

сті показника індексу бронхоспазму >20 % зростали від 3 до 21,3 раза. У кожного п'ятого пацієнта з еозинофільним запальним патерном крові траплялися ознаки значної індукованої обструкції бронхів, а гіпогранулоцитарний запальний патерн асоціював із найнижчими показниками неспецифічної реактивності бронхів.

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, запальний патерн крові, лабільність бронхів.

Вступ. Численні мультицентрові дослідження продемонстрували зростання інтересу науковців до верифікації запальних фенотипів бронхіальної астми (БА) [2]. Враховуючи патогенетичні особливості фенотипів БА слід визнати, що оцінка особливостей запалення дихальних шляхів за показниками вмісту гранулоцитів у периферичній крові є доступним та малоінвазивним методом.

Так, ряд авторів [4, 5] виокремлює чотири запальні фенотипи бронхіальної астми за вмістом циркулюючих у крові еозинофілів та нейтрофілів: гіпогранулоцитарний або пауцигранулоцитарний (із нормальним умістом наведених гранулоцитів), еозинофільний (за наявності еозинофілів крові понад 250 кл/мм³), нейтрофільний (за наявності нейтрофілів крові понад 5000 кл/мм³) та гіпергранулоцитарний (із підвищеним вмістом еозинофільних та нейтрофільних гранулоцитів крові).

Незважаючи на те, що дослідження запальних фенотипів бронхіальної астми в дітей ще тривають, окремі науковці пов'язують частіше виникнення нічних симптомів хвороби, тяжкий перебіг захворювання, що потребує застосування високих доз інгаляційних глюкокортикостероїдів, саме із гіпергранулоцитарним запальним патерном крові [3].

Встановлено, що еозинофільному запальному фенотипу БА (за показниками вмісту гранулоцитів у периферичній крові) притаманні позитивні шкірні тести із стандартними алергенами, підвищення вмісту специфічних IgE у сироватці, еозинофілія крові, зниження об'єму форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ1). Нейтрофільна модель БА характеризується тяжчим перебігом захворювання, втримати контроль над яким досить складно за допомогою протизапальної терапії, менш виразною алергічною сенсibiliзацією, помірно вираженими результатами шкірних тестів з алергенами, фіксованою обструкцією дихальних шляхів, переважним впливом чинників зовнішнього середовища і розвитком запалення опосе-

редкованого через макрофаги і епітеліальні клітини, а не через активовані клітини Th2 [6]. Пацієнтам із нейтрофільним фенотипом притаманною є помірна реакція на бронхолітичну терапію та низькі показники ОФВ1 на тлі застосування бронходилататорів.

Враховуючи наведене вище, нами вважалося за доцільне оцінити ступінь неспецифічної реактивності дихальних шляхів у дітей, хворих на бронхіальну астму, за різних запальних патернів крові.

Мета дослідження. З метою оптимізації комплексного лікування дітей, хворих на бронхіальну астму, ретроспективно дослідити показники неспецифічної реактивності бронхів залежно від запальних патернів крові.

Матеріал і методи. Для досягнення поставленої мети проведено комплексне клінічно-імунологічне обстеження I-II рівня 120 дітей, хворих на БА. Вивчалися показники клітинного та гуморального імунітету, вміст у периферичній крові Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій, а у сироватці крові – рівень імуноглобулінів класів А, М, G, E загального та інтерлейкіну-4, -5, -8. Усім дітям проводили оцінку шкірної чутливості негайного типу до побутових, харчових, епідермальних та пилоквих алергенів.

Залежно від вмісту гранулоцитів крові сформовані чотири клінічні групи. Першу (I) групу становили 34 дитини, які хворіють на БА з гіпогранулоцитарним патерном запалення (вміст еозинофілів крові < 250 клітин/мм³ та нейтрофілів < 5000 клітин/мм³) (середній вік – 13,7±2,6 року, частка хлопчиків – 64,7 %), до II групи увійшли 60 дітей, хворих на БА з переважно еозинофільним патерном периферичної крові (вміст еозинофілів ≥250 клітин/мм³) (середній вік – 12,8±2,9 року, частка хлопчиків – 70,0 %), до III групи увійшли 14 дітей із нейтрофільним патерном (вміст нейтрофілів ≥5000 клітин/мм³) (середній вік – 12,6±2,7 року, частка хлопчиків – 64,3 %), до IV групи увійшли 12 дітей з гіпергранулоцитарним патерном запальної відповіді (вміст еозино-

філів крові ≥ 250 клітин/ мм^3 та нейтрофілів $\geq 50-00$ клітин/ мм^3) (середній вік – $14,9 \pm 1,9$ року; частка хлопчиків – 58,3 %). За основними клінічними характеристиками групи спостереження були зіставлюваними.

Лабільність бронхів визначали згідно з існуючими рекомендаціями [1] шляхом оцінки їх реакції на дозоване фізичне навантаження (ДФН) та інгаляцію β_2 -агоніста короткої дії (200 мкг салбутамолу) з подальшим обчисленням показника лабільності бронхів (ПЛБ) як суми його компонентів – індексів бронхоспазму (ІБС) та бронходилатації (ІБД):

$$\text{ІБС} = ((\text{ОФВ}_1 \text{ вих.} - \text{ОФВ}_1 \text{ після ДФН}) / \text{ОФВ}_1 \text{ вих.}) \times 100\%;$$

$$\text{ІБД} = ((\text{ОФВ}_1 \text{ після інгал. салбутамолу} - \text{ОФВ}_1 \text{ вих.}) / \text{ОФВ}_1 \text{ вих.}) \times 100\%,$$

де ОФВ_1 – об'єм форсованого видиху за першу секунду, ОФВ_1 вих. – вихідний показник ОФВ_1 після ДФН/інгаляції салбутамолу.

Одержані результати дослідження аналізували з позицій біостатистики та клінічної епідеміології за допомогою комп'ютерних пакетів "Statistica 7" StatSoft Inc. та Excel XP для Windows, різницю показників вважали статистично значимою за $p < 0,05$. З позицій клінічної епідеміології визначали відносний ризик (ВР) та співвідношення шансів (СШ) розвитку певної події. Відбір та обстеження пацієнтів відповідали принципам біомедичної етики в педіатрії.

Результати дослідження та їх обговорення. Показники лабільності бронхів у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від запальних патернів крові у відповідь на дозоване фізичне навантаження (індекс бронхоспазму) та інгаляцію салбутамолу (індекс бронходилатації), а також середні значення інтегрального показника лабільності бронхів наведені в таблиці.

Виходячи з наведених даних, виявлено вірогідно вищі показники лабільності бронхів (переважно за рахунок значнішої дилатації у відповідь на інгаляцію β_2 -агоніста) у дітей із гіпергранулоцитарним запальним патерном крові порівняно до інших фенотипів. Так, позитивну бронхомоторну пробу з β_2 -адреноміметиком реєстрували серед пацієнтів I, II, III, IV груп у 18,8 %, 28,6 %, 26,8 % та 72,7 % ($p < 0,05$) випадках відповідно.

Показники ризику наявності позитивної реакції дихальних шляхів на β_2 -адреноміметик вира-

зніші у пацієнтів із гіпергранулоцитарним запальним патерном крові порівняно до гіпогранулоцитарного запального фенотипу дорівнювали: відносний ризик (ВР) – 3,9 [95 % ДІ: 2,7-5,5], при співвідношенні шансів (СШ) – 11,6 [95 % ДІ: 5,9-22,7].

Водночас оцінка бронхоспастичної реакції у відповідь на дозоване фізичне навантаження показала, що мінімальні показники (ІБС менше 10%) вірогідно частіше реєструвалася у пацієнтів із гіпогранулоцитарним запальним патерном крові (75 %), траплялися у половини представників II (50,9 %) та III (42,8 %) клінічних груп та лише у третини хворих IV групи (36,3 %, $p < 0,05$). Таким чином, у дітей із гіпогранулоцитарним запальним патерном крові в 1,5 раза частіше реєстрували мінімальні показники ІБС порівняно до інших фенотипів, які вірогідно корелювали з тяжкістю перебігу хвороби ($r = 0,6$, $p < 0,05$), обмеженням фізичної активності дітей ($r = 0,4$, $p < 0,05$), показниками киснезалежного метаболізму еозинофілів крові ($r = 0,5$, $p < 0,05$) та вмісту інтерлейкіну-8 ($r = 0,4$, $p < 0,05$) у сироватці крові.

Проведений подальший аналіз дозволив встановити, що виразну бронхоспастичну реакцію $\text{ІБС} > 10\%$ реєстрували у 21,9 %, 43,7 %, 57,2 % та 55,5 % представників I, II, III та IV клінічних груп відповідно. Таким чином, тенденція до виразнішого бронхоспазму на дозоване фізичне навантаження спостерігалась у пацієнтів за нейтрофільного та гіпергранулоцитарного запальних патернів крові. За наявності гіпергранулоцитарного запального патерну крові показники бронхоспастичної реакції на дозоване фізичне навантаження корелювали з показниками киснезалежного метаболізму еозинофілів та нейтрофільних гранулоцитів крові ($r = 0,7$, $p < 0,05$) та виразністю шкірної гіперчутливості до небактеріальних алергенів ($r = 0,8$, $p < 0,05$).

Водночас виразний бронхоспазм ($\text{ІБС} > 20,0\%$) майже вдвічі частіше траплявся у дітей із нейтрофільним запальним патерном крові. Так, показники $\text{ІБС} > 20\%$ у хворих груп спостереження відзначались у 3,4 %, 20,0 %, 42,9%, 36,3 % випадків у I, II, III та IV клінічних груп відповідно. Отже, за наявності нейтрофільного запального патерну крові переважав процес бронхоспазму у відповідь на дозоване фізичне навантаження, стосовно дилатації бронхів при прове-

Таблиця

Показники лабільності бронхів у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від запальних патернів крові (M \pm m)

Клінічні групи	Індекс бронхоспазму, %	Індекс бронходилатації, %	Показник лабільності бронхів, %
I група (гіпогранулоцитарний)	6,1 \pm 0,7	9,7 \pm 0,6	15,9 \pm 0,8
II група (еозинофільний)	11,0 \pm 0,6	13,4 \pm 0,8	24,3 \pm 0,7
III група (нейтрофільний)	16,4 \pm 1,2	11,5 \pm 1,4	25,3 \pm 1,6
IV група (гіпергранулоцитарний)	18,8 \pm 1,3	23,6 \pm 1,8	41,0 \pm 2,6
P < 0,05	4-1,2	4-1,3	4-1,2,3

денні бронхомоторної проби, що збігається з даними літератури [8]. Наразі нами не встановлено жодних вірогідних кореляційних зв'язків між показниками ІБС та клінічно-параклінічними особливостями даного фенотипу, окрім наявності міцного зв'язку із інтенсивністю дезобструктивної терапії ($r=0,8$, $p<0,05$).

Показники ризику реєстрації виразного бронхоспазму (ІБС $>20,0$ %) за наявності нейтрофільного запального патерну крові порівняно до гіпогранулоцитарного фенотипу дорівнювали: ВР – 2,5 (95 % ДІ:0,8-7,3) при СШ – 21,3 (95 % ДІ:6,7-67,5), порівняно до еозинофільного фенотипу: ВР – 1,6 (95 % ДІ:1,1-2,6) при СШ – 3,0 (95 % ДІ:1,6-5,6).

У дітей із еозинофільним фенотипом БА показники ІБС вірогідно корелювали з обтяженістю родоводу алергологічними захворюваннями ($r=0,4$, $p<0,05$), обмеженням фізичної активності пацієнтів ($r=0,4$, $p<0,05$) та показниками вмісту CD4 лімфоцитів у сироватці крові ($r=-0,6$, $p<0,05$).

Подальший аналіз неспецифічної реактивності дихальних шляхів у пацієнтів груп спостереження дозволив встановити, що виразна дилатація бронхів (ПЛБ більше 20 %) притаманна 75 % пацієнтам IV групи, половині представників II (50,0 %) та III (64,3 %) групи та лише третині хворих I клінічної групи (31,3 %). За гіпергранулоцитарного запального фенотипу підвищувався ВР виразної дилатаційної реакції дихальних шляхів порівняно до гіпогранулоцитарного запального патерну крові у 2,4 раза (95 % ДІ: 1,7-3,4) при СШ – 6,7 (95 % ДІ:3,6-12,4).

Оскільки показник лабільності бронхів є інтегральним та відображає сумарну відповідь бронхів на дозоване фізичне навантаження та інгаляцію сальбутамолу, нами обчислений розподіл найвиразніших його показників (ПЛБ більше 30 %). Встановлено, що ПЛБ більше 30 % частіше реєструвався серед хворих на БА із гіпергранулоцитарним запальним патерном крові (59,4 %), у 35,8 % пацієнтів із нейтрофільним фенотипом астми, у 26,8 % пацієнтів із еозинофільною астмою, та лише у 9,4 % дітей із гіпогранулоцитарним запальним фенотипом. Показники ризику реєстрації ПЛБ понад 30 % за наявності гіпергранулоцитарного запального патерну крові порівняно до гіпогранулоцитарного фенотипу дорівнювали: ВР – 6,4 (95 % ДІ:4,8-8,4) при СШ – 14,2 (95 % ДІ: 6,5-31,1).

Дослідження взаємозв'язків показника лабільності бронхів із клінічно-параклінічними особливостями астми у дітей груп спостереження дозволило встановити, що за гіпергранулоцитарного запального патерну крові ПЛБ вірогідно корелював із тяжкістю нападів ($r=0,6$, $p<0,05$), цілорічним персистуванням захворювання ($r=0,7$, $p<0,05$), інтенсивністю дезобструктивної терапії ($r=0,7$, $p<0,05$), виснаженням резерву киснезалежного метаболізму еозинофільних гранулоцитів крові ($r=-0,7$, $p<0,05$).

У дітей із нейтрофільним запальним патерном крові інтегральний показник лабільності бронхів, ймовірно, віддзеркалював тяжкість загострень захворювання ($r=0,5$, $p<0,05$) та, відповідно, інтенсивність дезобструктивної терапії ($r=0,6$, $p<0,05$), а також асоціював із активацією нейтрофільних гранулоцитів крові ($r=0,6$, $p<0,05$), що збігаються з даними літератури [7].

Еозинофільний запальний фенотип БА, за результатами наших досліджень, характеризувався наявністю слабких кореляційних зв'язків показника лабільності бронхів та тяжкості перебігу хвороби ($r=0,3$, $p<0,05$), обтяженістю родоводу алергічними захворюваннями ($r=0,3$, $p<0,05$), загостреннями хвороби у теплий період року ($r=0,3$, $p<0,05$) та активацією CD4-лімфоцитів у сироватці крові ($r=0,7$, $p<0,05$).

Водночас у пацієнтів I групи не виявлено суттєвих взаємозв'язків ПЛБ із особливостями перебігу БА.

Таким чином, найвиразніші показники неспецифічної реактивності бронхів за рахунок бронхоконстрикції у відповідь на непрямі стимули (дозоване фізичне навантаження) та інгаляцію β_2 -агоністів короткої дії асоціювали з гіпергранулоцитарним запальним патерном крові та корелювали з тяжкістю перебігу хвороби, що вимагало інтенсивної дезобструктивної терапії. При цьому відзначені особливості запального процесу за участі еозинофільних та нейтрофільних гранулоцитів крові. Нейтрофільний запальний патерн крові в дітей, хворих на БА, за нашими даними, поєднувався із виразною бронхоспастичною реакцією на дозоване фізичне навантаження та низкими показниками індексу бронходилатації, підвищенням активності нейтрофільних гранулоцитів крові, тяжким перебігом хвороби. У пацієнтів із еозинофільним фенотипом БА з однаковою частотою реєстрували виразну бронхоспастичну реакцію та позитивну бронхомоторну пробу з β_2 -адреноміметиком, що поєднувалися з обтяженістю родоводу atopічними захворюваннями. Гіпогранулоцитарний запальний патерн крові характеризувався найнижчими показниками лабільності бронхів.

Висновки

1. У дітей, хворих на бронхіальну астму, наявність гіпергранулоцитарного запального патерну крові асоціювала з найвиразнішими показниками лабільності бронхів, як відображення сумарної відповіді бронхів на дозоване фізичне навантаження та інгаляцію сальбутамолу.

2. Показники ризику реєстрації показника лабільності бронхів понад 30 % за наявності гіпергранулоцитарного запального патерну крові порівняно до гіпогранулоцитарного фенотипу дорівнювали: відносний ризик – 6,4 (95 % ДІ:4,8-8,4) при співвідношенні шансів – 14,2 (95 % ДІ: 6,5-31,1).

3. У дітей із нейтрофільним запальним патерном крові переважали процеси бронхоспазму у відповідь на дозоване фізичне навантаження, а

інтегральний показник лабільності бронхів віддзеркалював тяжкість загострень захворювання ($r=0,5$, $p<0,05$), інтенсивність дезобструктивної терапії ($r=0,6$, $p<0,05$), й асоціював із активацією нейтрофільних гранулоцитів крові ($r=0,6$, $p<0,05$).

4. Показники ризику реєстрації виразного бронхоспазму (ІБС $>20,0\%$) за наявності нейтрофільного запального патерну крові порівняно до гіпогранулоцитарного фенотипу дорівнювали: відносний ризик – 2,5 (95 % ДІ:0,8-7,3) при співвідношенні шансів – 21,3 (95 % ДІ:6,7-67,5), порівняно до еозинофільного фенотипу: ВР – 1,6 (95 % ДІ:1,1-2,6) при СШ – 3,0 (95 % ДІ:1,6-5,6).

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження полягають у вивченні генетичних маркерів неконтрольованого перебігу бронхіальної астми за різних фенотипів захворювання для оптимізації індивідуальної контрольованої терапії захворювання.

Література

1. Новик Г.А. Спирометрия и пикфлоуметрия при бронхиальной астме у детей (практика оценки и мониторинга): уч. пособие [под ред. проф. И.М. Воронцова] / Г.А. Новик, А.В. Боричев. – СПб.: ГПМА, 2007. – 68 с.

2. Different inflammatory phenotypes in adults and children with acute asthma / F. Wang, X.Y. He, K.J. Baines [et al.] // Eur. Respir. J. – 2011. – Vol. 38. – P. 567-574.
3. Gibson P. G. Inflammatory phenotypes in adult asthma: clinical applications / P.G. Gibson// The Clinical Respiratory Journal. – 2009. – № 3. – P. 198-206.
4. Heterogeneity of asthma according to blood inflammatory patterns / R. Nadif, V. Siroux, M.P. Oryszczyn [et al.] // Thorax. – Vol. 64. – P. 374-380.
5. Heterogeneity of asthma according to systemic inflammatory pattern in children / I.S. Sol, Y.H. Kim, H.S. Lee [et al.] // Allergy Asthma Respir. Dis. – 2014. – Vol. 2, № 3. – P. 165-170.
6. Immunopathogenesis of Allergic Asthma: More Than the Th2 Hypothesis / You-Me Kim, You-Sun Kim, Seong Gyu Jeon [et al.] // Allergy Asthma Immunol. Res. – 2013. – Vol. 5. – P. 189-196.
7. Targeting neutrophilic inflammation in severe neutrophilic asthma: can we target the disease-relevant neutrophil phenotype? / P.L. Bruijnzeel, M. Uddin, L. Koenderman [et al.] / J. Leukoc. Biol. – 2015. – Vol. 4, № 2. – P. 98-104.
8. The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in asthma/ L.G.Wood, K.J. Baines, J.Fu [et al.]// Chest. – 2012. – Vol. 142, № 1. – P. 86-93.

ЛАБИЛЬНОСТЬ БРОНХОВ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПАТТЕРНОВ КРОВИ

С.И. Тарнавская

Резюме. Проведение комплексного клинико-параклинического обследования 120 детей, больных бронхиальной астмой, позволило установить, что выразительные показатели неспецифической реактивности бронхов в ответ на косвенные бронхоспазмогенные стимулы ассоциировали с гипергранулоцитарным воспалительным паттерном крови, при котором шансы повышенной лабильности дыхательных путей (показателя лабильности бронхов $> 30\%$) увеличивались в 14,2 раза. Нейтрофильный воспалительный паттерн преимущественно сопровождался процессами бронхоконстрикции: шансы наличия показателя индекса бронхоспазма $> 20\%$ росли от 3 до 21,3 раза. У каждого пятого пациента с эозинофильным воспалительным паттерном крови отмечали признаки значительной индуцированной обструкции бронхов, а гипогранулоцитарный воспалительный паттерн ассоциировал с самыми низкими показателями неспецифической реактивности бронхов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, воспалительный паттерн крови, лабильность бронхов.

BRONCHIAL LABILITY IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA DEPENDING ON BLOOD INFLAMMATORY PATTERNS

S.I. Tarnavska

Abstract. Comprehensive clinical and paraclinical examination of 120 children with bronchial asthma has revealed that the most significant nonspecific reactivity of airways to indirect bronchial stimuli was associated with hypergranulocytic blood inflammatory pattern where the chances of bronchial hyperreactivity (index of bronchial lability $> 30\%$) increased by 14.2 times.

Neutrophilic inflammatory pattern was predominantly accompanied by excessive airways' constriction: the chances of presence of index of bronchial spasm $> 20\%$ increased from 3 to 21,3 times. In one out of five patients with eosinophilic blood inflammatory pattern there were signs of significant induced bronchial obstruction, but hypogranulocytic inflammatory pattern was associated with the lowest indices of non-specific bronchial reactivity.

Key words: bronchial asthma, children, blood inflammatory pattern, bronchial lability.

Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi)

Рецензент – проф. С.В. Сокольник

Buk. Med. Herald. – 2016. – Vol. 20, № 4 (80). – P. 184-187

Надійшла до редакції 21.09.2016 року