

© Перцева Т.О., Конопкіна Л.І., Ботвінікова Л.А.
УДК 616.24-002-007.272-036.1-037.-07

НОВІ ДІАГНОСТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ ЩОДО ВСТАНОВЛЕННЯ ПРИРОДИ РЕСПІРАТОРНИХ СИМПТОМІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ*

Перцева Т.О., Конопкіна Л.І., Ботвінікова Л.А.

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпропетровськ

На сьогоднішній день остаточно невідомо, чому у деяких хворих хронічним обструктивним захворюванням легких (ХОЗЛ) в стабільну фазу патологічного процесу в периферическій крові з'являється велика кількість еозинофілів: не виключено, що це свідчить про помилковий діагноз ХОЗЛ замість бронхіальної астми (БА); можливо, респіраторні симптоми у таких хворих обумовлені не тільки дією аерополлютантів, а й гіперчутливістю до побутових, епідермальних, пліснявих алергенів; можливо, це випадки синдрому перекривання. В останні роки для вирішення деяких вищезазначених питань з'являються нові діагностичні можливості, серед яких – метод молекулярної алергодіагностики Phadiatop, який дозволяє на молекулярному рівні визначити структуру алергенних білків, «винних» в сенсibilізації організму до певних респіраторних алергенів. Якщо результат проб тесту Phadiatop позитивний, необхідно визначити групу інгаляційних алергенів, а потім – конкретні алергени в групі з позитивним результатом. Негативний результат проб тесту Phadiatop означає, що причина, яка викликала алергоподібні симптоми, не є респіраторною алергією, тому необхідно провести дослідження інших органів і систем (шлункової, імунної, ендокринної і др.). Нами було проведено пілотне дослідження у 12 хворих (середній вік – 65,0±3,8 років, чоловіків – 7) з давнім (більше 5 років тому) верифікованим діагнозом ХОЗЛ III стадії. Визначення рівня еозинофілів і загального IgE в крові, дослідження тесту Phadiatop проводились в динаміці на фоні планової терапії хворих – при включенні їх в дослідження, через 6 і 12 місяців. Результати показали, що наявність ознак респіраторного алергоза у хворого ХОЗЛ (за даними тесту Phadiatop) найчастіше супроводжується підвищенням рівня еозинофілів і/або загального IgE в крові. Однак, у певній частині хворих з лабораторними ознаками респіраторного алергоза ці показники можуть бути і нормальними. Підвищення рівня загального IgE в крові хворого ХОЗЛ без підтвердження наявності у нього ознак респіраторного алергоза (за даними тесту Phadiatop) звужує рамки подальшого діагностичного пошуку в сторону іншої (не респіраторної) патології. Беручи до уваги отримані дані про те, що показники тесту Phadiatop можуть змінюватись в динаміці спостереження за хворим, можна вважати, що проявлення респіраторного алергоза можуть змінюватись з часом. Оскільки тест Phadiatop є більш чутливим і специфічним для виявлення симптомів респіраторного алергоза, саме він (а не рівень еозинофілів крові і/або загального IgE) повинен бути ширше застосований як при скринінгу, так і на етапах спостереження за хворими ХОЗЛ.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легких, респіраторні алергени

Багато науковцями-пульмонологами вже давно визнаний той факт, що у деяких хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) під час інфекційного загострення посилюються ознаки еозинофільного запалення, а у периферическій крові з'являється його маркер – підвищений рівень еозинофілів. Чому ж насправді відбуваються такі зміни і чому саме у цих конкретних пацієнтів – достеменно не відомо. Стосовно ж стабільної фази ХОЗЛ запитань ще більше: чи зустрічаються взагалі хворі на ХОЗЛ з підвищеним рівнем еозинофілів; якщо «так», то який ступінь підвищення для них найбільш характерний; чи не є це випадки з помилково встановленим діагнозом ХОЗЛ замість діагнозу бронхіальної астми (БА); чи не обумовлені респіраторні симптоми у хворого на ХОЗЛ не лише дією аерополлютантів (тютюновий дим, промислові фактори), а й гіперчутливістю до побутових, епідермальних та пліснявих алергенів (то ж, може, це є синдром перекривання) тощо?

Останнім часом для вирішення деяких вищезазначених питань з'являються нові діагностичні можливості. Однією з таких можливостей є застосування ме-

тоду молекулярної алергодіагностики, а саме тесту Phadiatop, – нового рівня верифікації алергічних захворювань [2, 5, 6]. Цей метод дозволяє на молекулярному рівні визначити структуру алергенних білків, «винних» у сенсibilізації організму до тих чи інших алергенів.

Тест Phadiatop, розроблений компанією Pharmacia Diagnostics. Це комплексне скринінгове дослідження, за допомогою якого можна визначити схильність до алергічної реакції на основні інгаляційні алергени, уточнити природу еозинофільного запалення та підтвердити (або виключити) ознаки алергічної природи респіраторних симптомів, насамперед у хворих з бронхообструктивною патологією. Він дозволяє визначити підвищення рівня специфічних імуноглобулінів Е (IgE) одночасно до алергенів різних груп, таких як пилокві, плісняві, кліщові алергени, алергени тварин, тараканів тощо. З результату дослідження не буде відомо, до якого саме алергену виявлено підвищення рівня антитіл, але при отриманні негативного результату можливі алергічні реакції на найбільш часті інгаляційні алергени будуть виключені. Під час аналізу

* Цитування при атестації кадрів: Перцева Т.О., Конопкіна Л.І., Ботвінікова Л.А. Нові діагностичні можливості щодо встановлення природи респіраторних симптомів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень // Проблеми екології і медицини. – 2016. – Т. 20, № 3-4. – С. 20-23.

перевіряється наявність atopії – особистої або сімейної схильності до виробки специфічних IgE у відповідь на нормальну дію алергенів. Чим вищий рівень IgE-антитіл, тобто ступінь atopії, тим вищий ризик розвитку симптоматичної алергії.

Методика є інноваційною, ґрунтується на імунофлюоресцентному методі, забезпечує у 300 разів вищу чутливість, ніж імуноферментний аналіз (ІФА) та є більш специфічним. Для діагностики алергічних захворювань за цим методом досліджується сироватка крові без гемолізу та хільозу, застосовується аналізатор Phadia 100 з використанням тест-системи ImmunoCAP (Phadia AB).

Якщо результат проб тесту Phadiator виявляється позитивним, необхідно виконати наступне дослідження з певними групами алергенів (домашній пил, домашні тварини, плісняви, злакові трави, бур'яни, ячний білок, молоко, риба, пшениця, соя та ін.). На останньому етапі, за необхідності, проводиться визначення конкретних алергенів у групах з позитивним результатом. Якщо ж результат проб тесту Phadiator виявляється негативним, вірогідність виникнення алергічних симптомів або захворювання є мінімальною, практично дорівнюючи нулю. Це означає, що причина, яка викликала алергоподібні симптоми у хворого, не є алергією, а отже необхідно провести обстеження інших органів і систем (травної, імунної, ендокринної та ін.).

Тест Phadiator є безпечним для пацієнта і може проводитись без обмежень – незалежно від стану шкіри, медикаментозного лікування (у тому числі антигістамінними препаратами), активності захворювання, наявності вагітності; він може проводитись як у дітей, навіть грудного віку, так і у літніх людей.

Слід нагадати, що рівень загального IgE підвищується лише у 50% людей, чутливих до інгаляційних алергенів.

Таким чином, метою нашого дослідження було визначити діагностичну значущість тесту Phadiator у встановленні природи респіраторних симптомів при ХОЗЛ в рамках пілотного дослідження.

Матеріали та методи дослідження

У дослідження було включено 12 хворих на ХОЗЛ III стадії (середній вік – 65,0±3,8 років; чоловіків – 7, жінок – 5). Діагноз ХОЗЛ усім хворим було верифіковано понад 5 років тому, а за результатами тривалого динамічного спостереження за пацієнтами він не викликав сумніву (усі хворі були активними або екскурціями з тривалістю тютюнопаління понад 10 років; за даними спірометричного моніторингу усі хворі мали виражену незворотну або частково зворотну бронхообструкцію; у жодного хворого не було в анамнезі нападів ядухи як основної клінічної ознаки можливої іншої бронхообструктивної хвороби – БА).

Формулювання діагнозу ХОЗЛ та його стадії проводилось згідно з Наказом МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р. [1].

Усі обстежені хворі були комплаєнтними та тривалий час (більш як протягом року) приймали планову терапію, що включала інгаляційний глюкокортикосте-

роїд (ІГКС) і β₂-агоніст тривалої дії (комбінований препарат сальметерол/флутиказону пропіонат (25/250 мкг) по 2 інгаляційні дози 2 рази на добу), а також за потребою – β₂-агоніст короткої дії салбутамол (по 2 інгаляційні дози на прийом).

На етапі включення хворих у дослідження (на візиті 1) усім проводили оцінку клінічної симптоматики, досліджували ступінь вентиляційних порушень, встановлювали рівні еозинофілів крові та загального IgE, а також визначали показник тесту Phadiator. Через 6 та 12 місяців (відповідно на візитах 2 і 3) хворим повторно проводили клініко-функціональні дослідження, а також визначали сироватковий рівень загального IgE та показник тесту Phadiator.

Протягом усього дослідження хворі отримували планову терапію.

Клінічна симптоматика оцінювалась за виразністю симптомів ХОЗЛ в цілому з використанням Тесту оцінки ХОЗЛ (*англ.* – COPD Assessment Test (CAT)) [4]. Сума балів за CAT, менша за 10, трактувалась як «мала кількість симптомів ХОЗЛ», а більша за 10 – як «велика кількість симптомів ХОЗЛ».

Дослідження вентиляційної функції легень з визначенням рівнів показників (форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ), об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) та їх співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ) проводилось методом комп'ютерної спірометрії з вимірюванням петлі «потік-об'єм» за допомогою апарату «Master Screen Body/Diff» («Jager», Німеччина). Усі показники обчислювались у відсотках належних величин, які розраховувались за Knudson (1983). Спірометрія проводилась вранці натще.

Тест на зворотність бронхообструкції проводився з 400 мкг салбутамолу; при цьому визначався рівень ОФВ₁ до вдиху салбутамолу (у пре-дозі) та через 15–20 хвилин після його вдиху (у пост-дозі).

Загальний аналіз крові з визначенням лейкоцитарної формули проводився вранці натще. Кількість еозинофілів визначалась як у абсолютному (референсні значення – 0,00–0,56 Г/л), так і у відносному (референсні значення – 0,0–6,0%) показниках.

Кількісний рівень загального IgE у сироватці крові хворих на ХОЗЛ визначався імунофлюоресцентним методом (референсні значення – 0,0–113,0 МО/мл).

Тест Phadiator виконувався за імунофлюоресцентним методом з використанням тест-системи ImmunoCAP. При референсних значеннях 0–0,35 кОдА/л результат вважався негативним, при значеннях, вищих за 0,35 кОдА/л, – позитивним.

Статистична обробка отриманих результатів виконана за допомогою стандартного пакету функцій «MS Excel».

Результати та їх обговорення

Аналіз отриманих результатів показав, що на момент включення хворих у дослідження усі вони мали досить високу виразність клінічної симптоматики (за CAT) та досить виражену бронхіальну обструкцію (за рівнем ОФВ₁; при цьому у всіх хворих співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ було меншим за 0,7) (табл. 1).

*Таблиця 1
Середні рівні клініко-функціональних та лабораторних показників у обстежених хворих на ХОЗЛ на візиті 1*

№ з/п	Показники	Значення показників
1.	CAT, бали (M±m)	15,91±0,80
2.	Рівень ОФВ ₁ , % належної величини (M±m): у пре-дозі	42,53±3,18

	у пост-дозі	45,30±2,80
3.	Рівень еозинофілів крові: абс. (M±m) % (M±m)	0,39±0,08 5,63±1,13
4.	IgE, МО/мл	273,5±101,2

Привернуло увагу те, що у жодного хворого на візиті 1 не було суми балів за САТ, меншої за 13; при цьому у одного з них показник склав навіть 24, у решти ж коливався від 13 до 17. Таким чином, усі хворі мали «велику кількість симптомів ХОЗЛ», незважаючи на те, що, здавалося б, на тлі тривалого прийому ІГКС та бронходилататорів подовженої дії вони повинні були б мати значно менше проявів захворювання.

Останнє свідчить про те, що лікарські засоби, які рекомендуються на сьогодні хворим на ХОЗЛ (згідно як з національними, так і з європейськими стандартами [1, 5]), все ще не в змозі усунути усю клінічну симптоматику захворювання навіть у випадку, коли хворий абсолютно комплаєнтний та прихильний до призначеної лікарем терапії. Виникають підстави до необхідності з'ясування причин пролонгації патологічного процесу з окресленням нових патогенетичних ланок формування ХОЗЛ, а також до обґрунтування нових підходів щодо планової терапії хворих з розробкою у майбутньому нових груп ефективних лікарських засобів. Одним з таких напрямів може бути виявлення питань стосовно внеску еозинофільного запалення та/або респіраторного алергозу (сенсibiliзація до найбільш частих інгаляційних алергенів) у патогенез ХОЗЛ, а отже і впливу цих процесів на певну нестабільність стану пацієнтів.

Щодо еозинофілії крові, нами було встановлено, що у певній категорії хворих на ХОЗЛ вона може спостерігатись не лише у фазу загострення (на що вказується у літературних джерелах [1, 3]), а й у стабільну фазу патологічного процесу, причому на фоні тривалого прийому пацієнтами планової терапії, включаючи ІГКС. Так, у 4 із 12 (33,3%) обстежених нами пацієнтів було виявлено підвищення відсоткового рівня еозинофілів крові, у двох з них – ще й підвищення абсолютної їх кількості. Індивідуальний аналіз показав, що у хворих з підвищеним лише відсотковим рівнем еозинофілів крові рівень загального IgE був нормальним (7,1 та 29,2 МО/мл), а показник тесту Phadiator – негативним, в той час як при підвищенні і відсоткового, і абсолютного рівня еозинофілів крові рівень загального IgE був значно вищим за норму (304,3 та 1039,3 МО/мл), а показник тесту Phadiator був позитивним.

Цікавим виявився той факт, що у подальшому (на візитах 2 і 3) у одного хворого з початково нормальним рівнем загального IgE та негативним тестом Phadiator показники змінилися (IgE досяг рівня 188,1 МО/мл на візиті 2 та 324,1 МО/мл на візиті 3, а тест Phadiator став позитивним; не виключено, що у нього відбувся контакт з алергеном), у другого хворого показники лишилися без суттєвих змін. При початково підвищеному рівні загального IgE та позитивному тесті Phadiator у подальшому (на візитах 2 і 3) у одного хворого показники не змінилися, тоді як у другого хворого при рівні загального IgE, вищому за норму майже у 10 разів, тест Phadiator став негативним (найбільш вірогідно, у нього контакт з алергеном припинився).

У хворих з початково нормальним рівнем еозинофілів крові і у відсотковому, і у абсолютному значенні

(у 8 з 12 (66,6%) обстежених) рівні загального IgE та показники тесту Phadiator також були різними. У половини з них (4 з 8 (50%)) рівень загального IgE виявився нормальним, а показник тесту Phadiator був негативним. У іншій половини хворих результати були наступними: у одного пацієнта при нормальному рівні загального IgE (41,1 МО/мл) показник тесту Phadiator був позитивним; у другого, навпаки, при підвищеному рівні загального IgE (488,9 МО/мл) показник тесту Phadiator був негативним; ще у двох осіб і рівні загального IgE були підвищеними (426,8 та 804,7 МО/мл), і показники тесту Phadiator були позитивними.

На етапах спостереження усіх вищезазначених 8 хворих (на візитах 2 і 3) показники загального IgE та тесту Phadiator не змінювались.

Слід додати, що клінічна симптоматика ХОЗЛ у обстежених хворих у динаміці спостереження (на візитах 2 і 3) залишалась досить виразною – у всіх пацієнтів сума балів за САТ залишалась вищою за 10.

Отримані нами результати, хоча й на досить скромній вибірці пацієнтів, навели нас на цілу низку наукових роздумів, з якими вважаємо за необхідне поділитись.

1. За виразністю клінічної симптоматики у хворого на ХОЗЛ (за даними САТ) лікар не може ані підтвердити, ані спростувати наявність у нього респіраторного алергозу; для вирішення цього питання необхідне проведення спеціального діагностичного пошуку. Не виключено, що пацієнти з вираженою бронхіальною обструкцією, відсутністю клінічної симптоматики респіраторного алергозу та наявністю лабораторних його ознак є хворими з оверлап-синдромом.

2. Підвищені рівні еозинофілів та загального IgE у крові хворого на ХОЗЛ не завжди відображають наявність респіраторного алергозу; ці зміни можуть мати іншу причину системної алергічної реакції, наприклад, гельмінтоз кишечника (відомо, що IgE приймає участь у формуванні захисного протигельмінтного імунітету).

3. Наявність лабораторних ознак респіраторного алергозу у хворого на ХОЗЛ (за даними тесту Phadiator) все ж таки найчастіше супроводжується підвищенням рівня еозинофілів та/або рівня загального IgE у крові. Втім, слід пам'ятати, що у певній частині пацієнтів з лабораторними ознаками респіраторного алергозу як рівень еозинофілів крові, так і рівень загального IgE може бути нормальним. Останнє вказує на наявність у хворого респіраторного алергозу з превалюванням локальних ознак над системними та не виключає необхідності проведення подальшого діагностичного пошуку причини респіраторного алергозу (у тому числі з визначенням рівнів алергенспецифічних IgE), а також обґрунтовує вибір саме інгаляційного шляху подачі лікарського засобу задля усунення відповідних патологічних змін.

5. Підвищення рівня загального IgE у крові хворого на ХОЗЛ без підтвердження наявності у нього ознак респіраторного алергозу (за даними тесту Phadiator) звукує рамки подальшого діагностичного пошуку у бік іншої (не респіраторної) патології.

6. Оскільки тест Phadiator є більш чутливим та специфічним для виявлення респіраторного алергозу,

саме він повинен якомога ширше використовуватись на етапі скринінгу пацієнтів (у тому числі й пацієнтів з ХОЗЛ), а не рівень еозинофілів крові та/або загального IgE.

7. Беручи до уваги дані щодо можливої зміни показників тесту Phadiatop у динаміці спостереження хворих, можна думати, що прояви респіраторного алергозу можуть змінюватись у часі (не виключено, й у залежності від пори року).

Таким чином, усе вищезазначене дозволило нам дійти висновків, що:

1. проведене пілотне дослідження продемонструвало, що тест Phadiatop є цінним інструментом для діагностики респіраторного алергозу (респіраторної алергічної сенсibiliзації) у хворих на ХОЗЛ та дозволяє розкрити природу респіраторних симптомів у багатьох з них;

2. отримані нами результати привертають увагу до необхідності більш глибокого вивчення цієї проблеми та обґрунтовують необхідність проведення досліджень із залученням значно більшої кількості хворих.

Література

1. Наказ МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень» / Київ, 2013. – 146 с.
2. Fattahi, F. Atopy is a risk factor for respiratory symptoms in COPD patients: results from the EUROSCOP study / Fattahi F. et al. // *Resp. Res.* – 2013. – Vol. 14. – P. 10.
3. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Update 2016. [Електронний ресурс] – Режим доступу: [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/WatermarkedGlobal%20Strategy%202016\(1\).pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/WatermarkedGlobal%20Strategy%202016(1).pdf).
4. Jones, P.W. Development and first validation of the COPD Assessment Test. / Jones P.W. et al. // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 34. – P. 648–654.
5. Raheison, C. IgE level and Phadiatop® in an elderly population from the PAQUID cohort: relationship to respiratory symptoms and smoking / Raheison C. et al. // *Allergy.* – 2004. – Vol. 59 (9). – P. 940–945.
6. Vidal, C. Evaluation of the phadiatop test in the diagnosis of allergic sensitization in a general adult population / Vidal C. et al. // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* – 2005. – Vol. 15 (2). – P. 124–130.