

Материал поступил в редакцию: 14-11-2014

Материал принят к печати: 21-03-2015

УДК 616.248-06:616.233-007.272-02] -036-057.874

Indexes of inflammation and hyperreceptivity of bronchial tubes for schoolchildren with heavy and middling-heavy bronchial asthma

Feshchuk O.

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Research purpose: for optimization of treatment to define the indexes of inflammation of bronchi and their nonspecific hypersensitiveness for schoolchildren with heavy and middling heavy persistsens of bronchial asthma.

Methods. A 91 of school age children with bronchial asthma is inspected. Clinical groups were formed on heavy: in I group 38 children entered with heavy bronchial asthma, in II are 47 patients with the middling-heavy flow of disease. On basic clinical descriptions of group of comparison were comparable. In the runback of expirate determined indexes freely radical oxidization of proteins, proteolytic activity, level of metabolismus monooxide of nitrogenes, catalytic activity. Studied hyperreceptivity of respiratory tracts to Histaminum and bronchial lability after a test of spirometry with the dosed physical loading.

Results. Findings are given by grounds to consider that heavy bronchial asthma for schoolchildren characterized more expressive indexes of inflammation of respiratory tracts together with a high sensitiveness and reactivity of bronchi to Histaminum. The results of indexes of hyperreceptivity of bronchi appeared reliable to the direct irritant (to Histaminum), that confirm the low indexes of PC20H and high DZK, testifying to high hyperreceptivity of bronchi for children with heavy asthma ($0,84\pm 0,1$, $2,3\pm 0,2$ and $2,03\pm 0,4$, $1,9\pm 0,1$ accordingly, $p<0,05$).

Conclusion. For children with heavy bronchial asthma, as compared to patients with its middling-heavy variant, marked change in the runback of expirate, confirmative large activity of inflammatory process of bronchi, and also a tendency is set to more expressed labiliti bronchi and for certain more high sensitiveness and reactivity of bronchi to Histaminum. With heavy bronchial asthma it follows children to appoint base antiinflammatory therapy in a volume «plus one step on GINA» from initial determination of control.

Key words: Hypersusceptibility, inflammation, bronchi, asthma, schoolchildren.

J Clin Med Kaz 2015; 1(35):26-29

Автор для корреспонденции: Фещук Оксана Евгениевна, кафедра педиатрии и детских инфекционных болезней Буковинского государственного медицинского университета, г. Черновцы, Украина, тел: +380508012671, e-mail: lotockja@rambler.ru.

БРОНХ ДЕМІКПЕСІНІҢ АУЫР ЖӘНЕ ОРТАША АУЫР ДӘРЕЖЕСІМЕН АУЫРАТЫН МЕКТЕП ЖАСЫНДАҒЫ БАЛАЛАРДЫҢ БРОНХТАРЫНЫҢ СЕЗІМТАЛДЫЛЫҒЫНЫҢ ЖОҒАРЫЛАУЫ МЕН ҚАБЫНУЫНЫҢ КӨРСЕТКІШТЕРІ

Фещук О.Е.

Буковинск мемлекеттік медицина университеті, Черновцы қ., Украина

Зерттеудің мақсаты: ем жолдарын оңтайландыру үшін бронх демікпесінің ауыр және орташа ауыр дәрежесімен ауыратын мектеп жасындағы балалардың бронхтарының сезімталдылығының жоғарылауы мен қабынуының көрсеткіштерін анықтау.

Әдістері. Бронх демікпесімен ауыратын мектеп жасындағы 91 бала тексерілді. Клиникалық топтар келесі ауырлық дәрежесі бойынша түзілді: I топқа ауыр дәрежедегі бронх демікпесімен ауыратын 38 бала, ал II топқа осы аурудың орташа ауырлық дәрежесімен ауыратын 47 науқас іріктеліп алынды. Негізгі клиникалық белгілер бойынша екі топ ұқсас болды. Тыныс шығару кезіндегі ауа конденсатынан протеиндер тотығуының бос радикалдары, протеолитикалық белсенділік, азот моноксидатының метаболиттерінің деңгейі, каталитикалық белсенділік анықталды. Сонымен қатар, тыныс алу жолдарының гистаминге гиперсезімталдылығын және мөлшерленген физикалық күш түсірумен жүргізілген спирографиялық сынамаға бронхтың төзімділігін анықтадық.

Нәтижелері. Мектеп жасындағы балалардағы ауыр дәрежедегі бронх демікпесі кезінде тыныс алу жолдарының қабыну көрсеткіштері өте жоғары деңгейде болатыны және бұл көрсеткіштер бронхтардың гистаминге сезімталдылығы мен реактивтілігінің жоғарылауымен жүретіндігі анықталды. Бронхтардың тікелей қоздырғышқа (гистамин) гиперсезімталдылығының нәтижелері де оң болды. Гистаминнің тітіркендіргіш мөлшерінің төменділігі мен мөлшерге тәуелді қисықтың жоғарылауы ауыр демікпесі бар балалардың бронхтарының сезімталдылығының жоғары екендігін дәлелдейді ($0,84\pm 0,1$, $2,3\pm 0,2$ и $2,03\pm 0,4$, $1,9\pm 0,1$ сәйкес, $p<0,05$).

Қорытынды. Демікпенің орташа ауырлық дәрежесімен салыстырғанда ауыр дәрежелі бронх демікпесімен ауыратын балаларда тыныс шығарудағы ауа конденсатында өзгерістер анықталды. Бұл өзгерістер олардың бронхтарындағы қабыну процесінің белсенділігін, олардың гистаминге сезімталдылығының жоғары екендігін дәлелдейді. Ауыр дәрежедегі бронх демікпесімен ауыратын мектеп жасындағы балаларға «GINA бойынша тағы бір қадам» көлемінде базисті қабынуға қарсы ем тағайындау керек.

Маңызды сөздер: гиперсезімталдылық, қабыну, бронхтар, демікпе, мектеп жасындағы балалар.

ПОКАЗАТЕЛИ ВОСПАЛЕНИЯ И ГИПЕРВОСПРИИМЧИВОСТИ БРОНХОВ У ШКОЛЬНИКОВ С ТЯЖЕЛОЙ И СРЕДНЕ-ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Фещук О.Е.

Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина

Цель исследования: для оптимизации лечения определить показатели воспаления бронхов и их неспецифической гиперчувствительности у школьников с тяжелой и средне-тяжелой персистирующей бронхиальной астмой.

Методы. Обследовано 91 ребенка школьного возраста с бронхиальной астмой. Клинические группы сформировали по тяжести: в I группу вошли 38 детей с тяжелой БА, во II – 47 пациентов с средне-тяжелым течением заболевания. По основным клиническим характеристикам группы сравнения были сопоставимы. В конденсате выдыхаемого воздуха определяли показатели свободно радикального окисления протеинов, протеолитическую активность, уровень метаболитов монооксида азота, каталитическую активность. Изучали гипервосприимчивость дыхательных путей к гистамину и лабильность бронхов за спирографическим тестом с дозированной физической нагрузкой.

Результаты. Полученные данные дают основания считать, что тяжелая БА у школьников характеризуется более выразительными показателями воспаления дыхательных путей вместе с высокой чувствительностью и реактивностью бронхов к гистамину. Достоверными оказались результаты показателей гипервосприимчивости бронхов к прямому раздражителю (гистамину), что подтверждают низкие показатели ПК20Г и высокие ДЗК, свидетельствующие о высокой гипервосприимчивости бронхов у детей с тяжелой астмой ($0,84 \pm 0,1$, $2,3 \pm 0,2$ и $2,03 \pm 0,4$, $1,9 \pm 0,1$ соответственно, $p < 0,05$).

Выводы. У детей с тяжелой бронхиальной астмой, по сравнению с пациентами со средне-тяжелым ее вариантом, отмечаются изменения в конденсате выдыхаемого воздуха, подтверждающие большую активность воспалительного процесса бронхов, а также установлена тенденция к более выраженной лабильности бронхов и достоверно более высокая чувствительность и реактивность бронхов к гистамину. Детям с тяжелой бронхиальной астмой следует назначать базисную противовоспалительную терапию в объеме «плюс один шаг по GINA» от исходного определения контроля.

Ключевые слова: гипервосприимчивость, воспаление, бронхи, астма, школьники.

Введение

Бронхиальная астма (БА) – хроническое заболевание, которое занимает ведущее место среди «заболеваний столетия» за критериями распространенности, тяжести течения, сложности в диагностике, лечении, реабилитации и остается актуальной медико-социальной проблемой. Показатель распространенности этого заболевания у детей колеблется от 5 до 10 % и зависит от гендерных и возрастных характеристик.

В раннем возрасте чаще болеют мальчики, чем девочки (6 % в сравнении с 3,7 %), однако в период полового созревания разница выравнивается. Наибольшая распространенность БА у детей регистрируется в школьном возрасте и ассоциируется с риском инвалидизации и смертности [1].

Согласно Глобальной стратегии по лечению и профилактике БА GINA, это заболевание, в основе которого лежит хроническое воспаление бронхиального дерева, которое сопровождается их гипервосприимчивостью [2]. Гипервосприимчивость бронхов (ГВБ) является одной из характерных черт БА и охватывает такие два понятия, как гиперчувствительность и гиперреактивность бронхов [3]. Тяжесть БА определяют на основании оценки клинических и функциональных показателей вентиляционной функции внешнего дыхания [1,2]. Установить тяжесть заболевания иногда бывает непросто, однако для клинициста это является ключевым моментом, поскольку именно вариант тяжести определяет стартовую лечебную тактику и план ведения больного [3].

Известно, что структурным изменениям в органах дыхательной системы предшествуют изменения интенсивности биохимических процессов, в частности свободно-радикальное окисление, которое является универсальным неспецифическим звеном развития патологии органов дыхания [4]. Оксидативный стресс в результате действия активных форм кислорода приводит к активации окислительной модификации структурных белков бронхо-альвеолярного эпителия, который является одним из ранних маркеров повреждения клеток организма при патологии [4,5]. В механизмах оксидативного стресса и антиоксидантной защите принимает участие и другой свободный радикал – монооксид азота (NO), который также является маркером интенсивности воспаления дыхательных путей

[6-10], хотя данные относительно повышения его уровня при росте активности воспалительного процесса достаточно противоречивые [8,9,11]. К неинвазивным методам оценки воспаления дыхательных путей относят определение биомаркеров воспалительного процесса в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ). Для определения неспецифической ГВБ используют бронхопровокационные тесты с прямыми (гистамин) и непрямые (дозированная физическая нагрузка) раздражителями.

Однако, на сегодня точно не определенная взаимосвязь воспаления бронхов по данным биомаркеров воспаления дыхательных путей в конденсате выдыхаемого воздуха и их гипервосприимчивости к прямым и непрямым факторам при оценке тяжести БА у детей школьного возраста.

Цель: для оптимизации лечения определить показатели воспаления бронхов и их неспецифической гиперчувствительности у школьников с тяжелой и средне-тяжелой персистирующей бронхиальной астмой.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе пульмо-аллергологического отделения Областной детской клинической больницы. В постприступном периоде обследован 91 пациент школьного возраста, больных БА и сформированы две клинические группы наблюдения в зависимости от тяжести заболевания. Первую (основную) группу сформировали 38 детей с тяжелой персистирующей БА, а группу сравнения – 53 больных со средне-тяжелым вариантом заболевания. В первой группе часть мальчиков составила $50,0 \pm 11,5\%$, городских жителей – $31,6 \pm 13,4\%$, средний возраст пациентов составлял $11,9 \pm 0,5$ лет. В группе сравнения ребят было $81,0 \pm 6,0\%$ ($p < 0,05$), жителей города – $50,0 \pm 9,8\%$ ($p > 0,05$), а средний возраст больных составлял $11,0 \pm 0,3$ лет ($p > 0,05$). Критерии включения детей были следующие: возраст 6 - 17 лет, наличие подтвержденной БА с тяжелым и среднетяжелым течением на протяжении не меньше года за критериями GINA 2009, 2014 (дневные симптомы каждый день на протяжении недели и ночные не реже 1 эпизода в неделю до начала заболевания), информированное согласие пациентов и их родителей (официальных представителей) на проведение обследования, четкое понимание информации в анкетах для определения контроля заболевания (АСТ-тест

и за критериями GINA), адекватный комплаенс с исследователем при проведении спирометрических тестов и отсутствие факторов, которые могли бы повлиять на результат, междуприступный период заболевания. Критерии исключения: болезнь пациента, которая могла бы повлиять на его участие в обследовании (декомпенсированная эндокринная, сердечно-сосудистая, легочная, печеночная и почечная патология, психические нарушения, злокачественные новообразования), употребление лекарственных препаратов, которые не входят в протокол лечения БА у детей и способных повлиять на результаты обследования, сопутствующие заболевания, сопровождающиеся бронхообструктивным синдромом, объем форсированного выдоха за 1 с меньше 60% от требуемого при проведении спирографии, зарегистрированная выраженная реакция на бронхопровокационную пробу с гистамином у пациента и системная реакция немедленного типа при проведении кожных проб с аллергенами, употребление наркотических и психоактивных веществ, алкоголя, курение.

Таким образом, за основными клиническими характеристиками группы сравнения сопоставимы.

Дизайн исследования предполагал изучение клинических, лабораторных и инструментальных особенностей заболевания у пациентов групп сравнения, взаимосвязи результатов комплексного обследования школьников, установление показателей риска ГВБ при тяжелой и средне-тяжелой БА с последующей разработкой эффективных методов диагностики и индивидуализированного лечения.

Для оценки интенсивности воспаления бронхов в КВВ

Таблица 1 - Показатели активности воспалительного процесса в бронхах при тяжелой и средне-тяжелой персистирующей бронхиальной астме у школьников ($M \pm m$).

Группы детей	NO, мкмоль/л	Общий белок, г/л	Окислительная модификация белков	
			АКДФ нейтрального характера, о.ед. г белка	АКДФ основного характера, о.ед. г белка
Тяжелая БА	44,7±2,9	8,4±3,1	13,5±4,3	40,8±4,2
Средне-тяжелая БА	40,9±3,1	4,0±0,5	7,9±2,4	37,0±5,8
P	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Результаты

В таблице представлены средние данные результатов исследования активности воспалительного процесса в бронхах по данным биомаркеров воспаления в КВВ у детей школьного возраста с тяжелой и средне-тяжелой БА.

Анализируя состояние неспецифической ГВБ, их гиперчувствительность и гиперреактивность, к гистамину,

исследовали содержимое метаболитив монооксида азота по методике Н.Л. Емченко (1994) в модификации А.И. Гоженко (2002), общий белок по методу Лоури, а также исследовали интенсивность процессов окислительной модификации белков основного и нейтрального характера за их реакцией из 2,4-динитрофенилгидразином (2,4-ДНФГ) с помощью реактивов фирмы «Simko Ltd, Украина» на фотокolorиметре КФК-2 с регистрацией экстинции.

ГВБ к гистамину определяли за стандартизированным бронхопровокационным тестом с серийно разведенным гистамином (за Juniper E.F., 1994), после отмены препаратов, которые могли бы повлиять на результаты теста. При этом считалось, что провокационная концентрация гистамина (ПК20Г) и провокационная доза гистамина (ПД20Г) указывают на гиперчувствительность бронхов (ГЧБ) к прямому раздражителю, а показатель дозо-зависимой кривой (ДЗК) отображает их гиперреактивность (ГРБ). Лабильность бронхов определяли за спирографическим тестом с дозированной физической нагрузкой с последующей ингаляцией В2-агониста [12,13]. Оценивали индекс бронхоспазма (ИБС), индекс бронходилатации (ИБД) и интегральный показатель лабильности бронхов (ПЛБ).

Обследование пациентов проведено с соблюдением принципов биоэтики. Все пациенты и их родители ознакомлены с протоколами исследования, получено информированное согласие относительно их проведения. Результаты анализировали с помощью методов биostatистики, с расчетом критерия достоверности Стьюдента [15].

а также бронхиальную лабильность, определены средние данные обследуемых пациентов.

В таблице приведены показатели неспецифической гипервосприимчивости бронхов к прямому (гистамину) и непрямому (дозированной физической нагрузке) раздражителю а также лабильности бронхов в группах обследуемых пациентов.

Таблица 2 - Показатели неспецифической гипервосприимчивости и лабильности бронхов у школьников с тяжелой и средне-тяжелой бронхиальной астмой ($M \pm m$).

Группы детей	Показатели гипервосприимчивости бронхов				
	Гиперчувствительность ПК20Г, мг/мл	Гиперреактивность, ДЗК, в ед.	Лабильность бронхов, %		
			ИБС	ИБД	ПЛБ
Тяжелая БА	0,84±0,1	2,3±0,2	10,3±1,6	15,7±2,0	24,9±2,4
Средне-тяжелая БА	2,03±0,4	1,9±0,1	9,8±1,6	14,9±1,4	20,9±2,0
P	<0,01	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Обсуждение

Не смотря на отсутствие существенных отличий в средних показателях КВВ, полученные данные дают основания считать, что у пациентов с тяжелой БА часть детей

с более высокими показателями всех приведенных биомаркеров воспаления бронхов была больше, чем в группе сравнения. Достаточно высоким оказалось содержимое показателей общего белка в конденсате выдыхаемого воздуха

у пациентов основной группы. Так, часть детей с концентрацией данного вещества выше 4 г/л в группе детей с тяжелой БА составила 63±8,2%, а пациентов из средне-тяжелым вариантом - 50±8,6% ($p>0,05$), что, возможно, связано с развитием воспалительной порозности сосудистой стенки, повышением экссудации белков, в слизевую оболочку бронхов и экспираторный конденсат в группе детей с тяжелым вариантом БА.

Часть пациентов с повышенным содержанием АКДНФ основного характера в конденсате экспираторного воздуха также была выше в группе детей с тяжелым ходом заболевания, чем в группе сравнения. Так установлено, что у 67±11,1% детей с тяжелой БА содержимое данного вещества превышало 30 ед., в то время как у больных из средне-тяжелым вариантом заболевания такая концентрация наблюдалась у 47±11,4% пациентов ($p>0,05$). Часть детей, у которых наблюдалось повышение концентрации альдегид- и кето-2,4-динитрофенилгидразонов нейтрального характера в КВВ была большей в первой группе пациентов. Так, уровень данного вещества выше 5 о. ед. г. белка регистрировался у 52±10,4% пациентов с тяжелой БА, а в группе школьников из бредне-тяжелой - в 45±11,1% больных ($p>0,05$). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о более высокой интенсивности процессов перекисного окисления белков в группе детей с тяжелым вариантом БА [4-7].

Повышение уровня монооксида азота выше 40 ммоль/л наблюдалось у 55,6±8,3% детей первой клинической группы, а в группе сравнения – у 38±8,0% ($p > 0,05$) пациентов, что указывает на более высокую активность воспаления бронхов у детей с тяжелой БА относительно больных из средне-тяжелым вариантом заболевания, что согласовывается с литературными данными [6-11].

Таким образом, полученные данные дают возможность допустить, что у детей с тяжелой БА наблюдается бо-

лее интенсивный воспалительный процесс бронхиального дерева, в сравнении с средне-тяжелой формой заболевания.

Оценивая результаты показателей ГВБ к прямому раздражителю (гистамину), установлено, что у больных с тяжелой БА наблюдалась достоверно более высокая чувствительность и реактивность бронхов к гистамину, в сравнении с группой контроля. Это подтверждают низкие показатели ПК20Г и высокие ДЗК, что свидетельствует о высокой гипервосприимчивости бронхов у детей с тяжелой астмой и совпадает с литературными данными [1,3].

Анализируя показатели лабильности бронхов в сравниваемых группах установлено, что у больных с тяжелой персистирующей БА отмечается тенденция к более высокой лабильности бронхов как за счет бронхоспазма после физической нагрузки, так и бронходилатации после ингаляции 200мкг сальбутамола в сравнении с детьми с средне-тяжелым вариантом БА. Интегральный показатель лабильности бронхов также оказался выше в основной группе пациентов.

Таким образом, полученные данные дают основания считать, что тяжелая БА у школьников характеризуется более выразительными показателями воспаления дыхательных путей вместе с высокой чувствительностью и реактивностью бронхов к гистамину.

Выводы

При тяжелой бронхиальной астме часть детей, у которых наблюдалась высшая активность воспаления бронхов за результатами исследования конденсата выдыхаемого воздуха была большей, в сравнении с пациентами из средне-тяжелым вариантом течения болезни, а также наблюдается достоверно более высокая чувствительность и реактивность бронхов к гистамину и отмечена тенденция к более выразительной лабильности бронхов, в сравнении с больными со средне-тяжелым течением заболевания.

Литература

1. Unificirovannyj klinicheskiy protokol pervichnoj, vtorichnoj (specializirovannoj) medicinskoj pomoshhi. Bronhial'naja astma u detej (Standardized clinical protocol of primary, secondary (specialized) care. Bronchial asthma in children). 2013.
2. Agostinis, F., Foglia, C., Landi, M., Cottini, M., et al. Gina report, global strategy for asthma management and prevention, *Allergy*, 2008, No. 63.12, pp. 1637-1639.
3. Bezrukov L.A., Koloskova E.K., Shahova O.A. Osobennosti gipervospriimchivosti bronhov u detej v raznye periody bronhial'noj astmy (Features of bronchial hyperresponsiveness children in different periods of asthma), *Bukovinskij medicinskij vestnik*, 2009, No. 13(2), pp.9-11.
4. Umit M Sahiner, EsraBirben, Serpil Erzurum et al. Oxidative Stress in Asthma, *World Allergy Organ J*, 2011, No.4(10), pp.151-158.
5. Babusikova E., Jurecekova J., Evinova A. at al. Oxidative Damage and Bronchial Asthma, *Respiratory Diseases*, 2012., No.242, pp. 151-176.
6. Jason E Lang, Kathryn V Blake. Role of biomarkers in understanding and treating children with asthma: towards personalized care, *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 2013, No. 6, pp. 73-84.
7. Mahut B., Peyrard S., Delclaux Ch. Exhaled nitric oxide and clinical phenotypes of childhood asthma, *Respiratory Research*, 2011, No.12, p.65
8. Perechnaja T.A., Mihajlichenko D.S. Sovremennye dostizhenija v diagnostike vospaleniya dyhatel'nyh putej pri bronhial'noj astme (Recent advances in the diagnosis of airway inflammation in asthma), *Astma i allergija*, 2013, No. 3, pp. 61-65.
9. Szeffler S.J., S. Wenzel, R. Brown at al. Asthma outcomes: Biomarkers, *J Allergy Clin Immunol*, 2012, No.129 (3 Suppl), pp.9-23.
10. Salam M.T., Byun H.M., Lurmann F. at al. Genetic and Epigenetic Variations in Inducible Nitric Oxide Synthase Promoter, Particulate Pollution and Exhaled Nitric Oxide in Children, *J Allergy Clin Immunol*, 2012, No.129(1), pp. 1-7.
11. J.C. de Jongste, Carraro S., Hop W.C. at al. Daily telemonitoring of exhaled nitric oxide and symptoms in the treatment of childhood asthma, *Am. J. Respir. Crit. Care Med*, 2009, Vol. 179, No.2, pp. 93-97.
12. Juniper E.F., Cockcroft D.W., Hargeave F.E. Histamine and Methacholine inhalation tests, Lund, Sweden, 1994, 51 p.
13. Silverman M., Anderson S.D. Standartisation of exercise tests in asthmatic children, *Arch. Dis. Child*, 1972, No. 47, pp. 882-889.
14. Fletcher R., Fletcher S., Vagner Je. Klinicheskaja jepidemiologija (Clinical Epidemiology), *Moskva: Media Sfera*, 1998. 352 p.