

## ЛИТЕРАТУРА

1. Беклемишев Н.Д. Аллергия, иммунитет и иммунокоррекция. – Алма-Ата: Гылым, 1995. – 168 с.
2. Гольдштейн А.Е. Успехи применения тимозинов в клинической практике // International Journal of Immunorehabilitation. – 1998. – № 10. – Р. 187.
3. Гушин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. – Москва: Фармаруспринт. – 1998. – 252 с.
4. Дранник Г.М., Гриневич Ю.А., Дизик Г.М. Иммунотропные препараты. – Киев: Здоровье. – 1994. – 250 с.
5. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – Одесса: Астро-Принт. – 1999. – 604 с.
6. Клиническая иммунология / под ред. А.В. Караулова. – Москва: МИА, 1999. – 604 с.
7. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. Иммуноцитокнины и иммунокоррекция // Иммунология. – 1995. – № 1. – С. 4–7.
8. Кузнецов В.П., Караулов А.В. Лейкинферон — механизмы терапевтического действия и тактика иммунокоррекции // International Journal of Immunorehabilitation. – 1998. – № 10. – С. 66–74.
9. Сепиашвили Р.И. Иммунореабилитация – передовая наука современной медицины // International Journal of Immunorehabilitation. – 1998. – № 8. – С. 1–4.
10. Чернушенко Е.Ф. Лекарственная аллергия (патогенез, клиническая симптоматика, диагностика, лечения, профилактика) // Журнал практического врача. – 1999. – № 4. – С. 7–12.
11. Чернушенко Е.Ф. Иммунокорригирующая терапия // Журнал практичного лікаря. – 2000. – № 1. – С. 24–27.
12. Чучалин А.Г. Иммунокоррекция в пульмонологии. – Москва, 1989. – 214 с.

## АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ИММУНОКОРРИГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Е.Ф. ЧЕРНУШЕНКО

*Резюме*

В статье изложены данные о факторах, которые способствуют формированию аллергических заболеваний, и рассмотрены варианты нарушения функционального состояния иммунокомпетентных клеток при аллергиях. Определены основные принципы терапии аллергических заболеваний (неспецифическая и специфическая иммунокоррекция). Приведены результаты специфической терапии при смешанной сенсибилизации у больных бронхиальной астмой и при медикаментозной аллергии.

## TOPICAL PROBLEMS OF THE IMMUNOCORRECTIVE THERAPY IN ALLERGIC DISEASES

E.F. CHERNUSHENKO

*Summary*

The article is dedicated to the factors, promoting the formation of allergic diseases, and the varieties of disturbances of cellular immunity function. The basic principles of allergic diseases treatment (nonspecific and specific immunocorrection) have been determined. The results of the specific immunocorrective therapy of mixed sensitization in patients with bronchial asthma and in patients with drug allergy have been presented.

УДК: 616.248-009.6:612.826]-053.2

Ю.Г. АНТИПКИН, В.І. ЧЕРГІНЕЦЬ

## ПРО ДОЦІЛЬНІСТЬ ВИЗНАЧЕННЯ БАЗАЛЬНИХ РІВНІВ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ БРОНХІАЛЬНОЇ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України  
Дніпропетровська державна медична академія

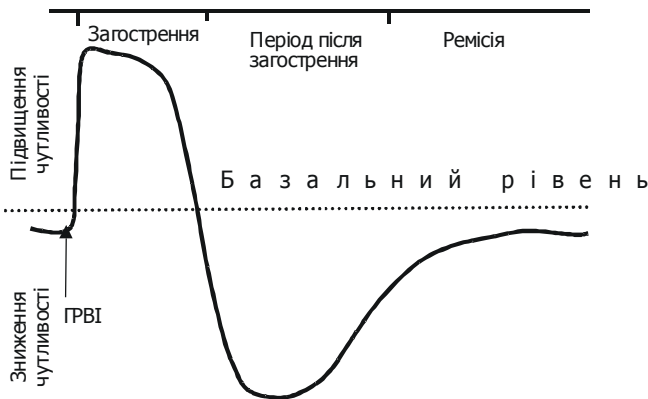
Підвищена чутливість дихальних шляхів до широкого кола неспецифічних подразників є характерною властивістю абсолютної більшості пацієнтів, хворих на бронхіальну астму (БА) [3]. Тому оцінка різних засобів лікування цього розповсюдженого захворювання з позицій їх впливу на неспецифічну бронхіальну гіперчутливість (НБГЧ) набуває все більшої актуальності.

У науковій літературі останнього періоду все активніше обговорюється питання щодо доцільності постійної профілактики БА у дітей засобами протизапальної терапії, використання яких у ряді країн рекомендовано національними консенсусами [6]. Значною мірою це зумовлено результатами досліджень, які показали, що рівні НБГЧ та запальний процес в бронхах не мають між собою абсолютного зв'язку [4, 7] і

що протизапальні препарати не ліквідують, а лише зменшують вираженість гіперчутливості [8].

На природу НБГЧ існують різні точки зору, серед яких можна виділити дві основних. Перша, більш поширена, пояснює НБГЧ, як результат хронічного еозинофільного запалення [5, 13]. Друга, менш розповсюджена, пояснює її існування, як генетично детерміноване [9, 10]. У разі прийняття за основу погляду про первинність запального процесу, НБГЧ логічно виглядає, як надбаний фактор, що може бути керований засобами протизапальної терапії. Таке бачення природи НБГЧ підтримується даними клінічних спостережень за дітьми з БА, коли в результаті застосування протизапальних препаратів покращується їх стан, зменшуються порушення бронхіальної прохідності, більш тривало утримуються ремісії. Разом з тим, принципова неможливість повної ліквідації стану НБГЧ та

© Антипкін Ю.Г., Чергінець В.І., 2002



Мал. 1. Зміни порогових значень НБГЧ, у дітей в різні періоди перебігу бронхіальної астми та рецидивного бронхіту (схема)

БА, як захворювання, протизапальними препаратами не дозволяє вважати цю точку зору абсолютно правильною. Прийняття ж за основу позиції про генетичну детермінованість стану НБГЧ дозволяє більш логічно пояснити, чому захворювання, що існують на її основі, стійко утримуються.

Для поглиблення уявлень про природу НБГЧ нами проводилось вивчення її особливостей у дітей різних клінічних груп. Дослідження виконувалось із застосуванням методів функціональної діагностики шляхом проведення інгаляційних бронхопровокаційних тестів з неспецифічними подразниками. Отримані дані виявили певні закономірності у "поведінці" НБГЧ. Їх існування дозволяє під новим кутом зору розглядати феномен і, як нам здається, дає можливість обґрунтовано і більш раціонально здійснювати вибір лікувальних засобів для терапії дітей, хворих на БА.

Всього в дослідження було залучено 568 дітей віком від 5 до 15 років. Контингент обстежених складався з 201 респіраторно асимптомного (РА) пацієнта, 242 хворих на БА різної тяжкості та 125 дітей, хворих на рецидивний бронхіт (РБ). Хлопчиків було 332, дівчаток — 236. При проведенні досліджень застосовувались ацетилхоліновий і гістаміновий бронхопровокаційні тести, виконання яких здійснювалось за спеціально розробленими методиками. Пороговими вважались концентрації розчинів подразників, інгаляції яких приводили до зменшення значення показника ФЖЕЛ<sub>1</sub> на 20 % (РС<sub>20</sub>). Виникнення констриктивних реакцій бронхів у відповідь на вдихання аерозолію 1 % ацетилхоліну (АЦХ) чи 0,1 % гістаміну (Г), або більш слабких їх розчинів, розглядалися як свідчення існування у дитини стану НБГЧ [2].

Результати вимірів НБЧ у РА та у хворих на БА і РБ дітей, виконаних у період ремісії показали, що її рівні у пацієнтів різних клінічних груп можуть знаходитись як в діапазоні нормальної так і в діапазоні підвищеної чутливості бронхів. Вірогідно частіше ( $P < 0,001$ ) НБГЧ діагностувалась серед хворих на БА, але мала місце і у дітей з РБ та РА пацієнтів. Ми схильні вважати, що отриманий результат більше свідчить на користь гіпотези про вроджене походження НБГЧ, а не її набуту природу. З іншого боку він показує, що наявність у пацієнтів стану НБГЧ може розглядатись в якості найбільш важливої умови для формування БА у дітей.

Аналіз результатів виміру рівнів НЧБ в різні періоди перебігу БА (66 дітей) та РБ (12 дітей) показав, що поріг чутливості є змінною характеристикою бронхів, здатною до коливань. Виявилось, що для більшості пацієнтів ці зміни характеризуються

підвищенням чутливості бронхів під час клінічно виражених загострень, значним зниженням у післянападному періоді та на початку періоду ремісії після загострень, а потім поверненням до значень, які раніше реєструвались в періоди стійких ремісій ще до розвитку загострень. Таким чином, є підстави стверджувати, що характерним для дітей є процес відновлення тимчасово підвищених загостреннями рівнів НБГЧ до своїх індивідуальних значень, які стабільно утримуються в періоди стійких ремісій захворювань.

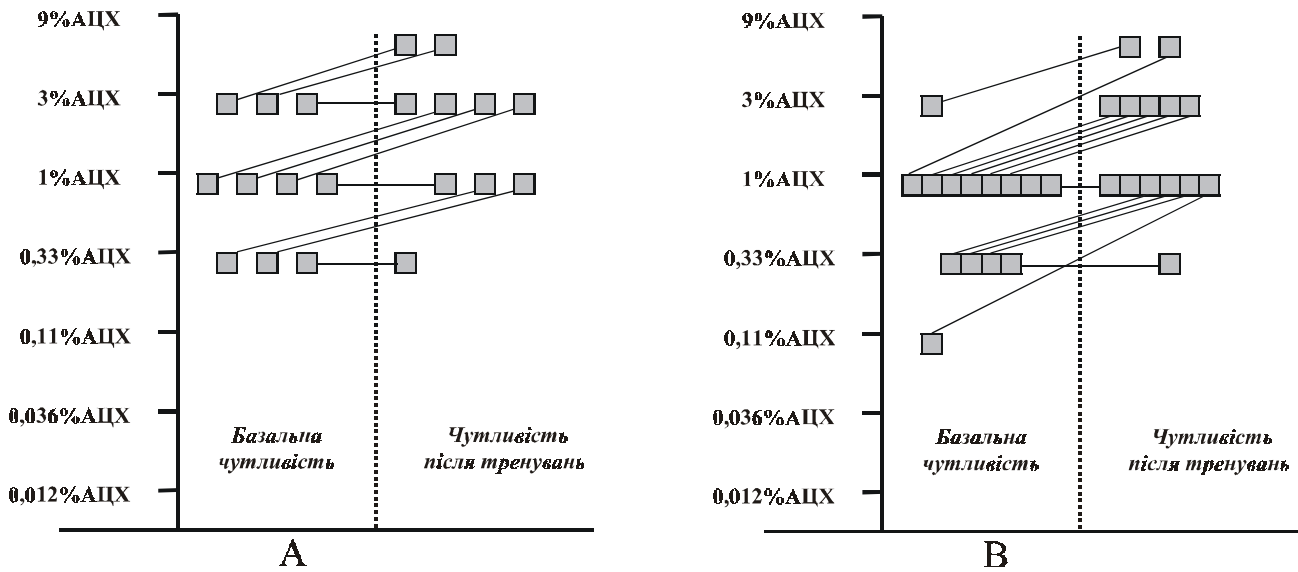
Наведені результати дозволяють розрізнити у вимірах рівнів НБГЧ дві частини — постійну та зворотну. Найбільш ймовірно, що постійний компонент НБГЧ є варіантом природної чутливості бронхів, що зумовлюється генетично детермінованим функціональним станом бронхіальних рецепторів, і тому може характеризуватись як базальний рівень бронхіальної гіперчутливості. Зворотний компонент — це фазові коливання НЧБ навколо базального рівня у відповідь на дію подразників, яка значною мірою реалізується через виникнення чи активацію запального процесу в бронхах. Схематично ці зміни можна відобразити кривою (мал.1).

Викладена позиція у баченні стану НБГЧ дозволяє повному підійти до оцінки програм лікування та профілактики БА у дітей, заснованих на зменшенні чутливості бронхів переважно через пригнічення запального процесу. Є підстави сподіватись, що реальне визнання на практиці існування базального (постійного) та зворотного компонентів НБГЧ буде сприяти зменшенню медикаментозних навантажень на дітей з БА і дозволить знизити ризик виникнення побічних ефектів внаслідок тривалого використання протизапальних препаратів, якщо термін застосування останніх буде обмежено моментом повернення НЧБ до базального рівня.

В наведеній схемі коливань НБГЧ (мал.1) звертає на себе увагу також існування фази значного зниження бронхіальної чутливості в післянападному періоді, коли її рівні деякий час перебувають в діапазоні нормальних значень. Спроби пояснити цей факт привели до припущення, що перебування бронхів дітей з БА у стані тимчасової рефрактерності до подразників у періоді після нападу забезпечується існуванням механізмів саногенезу, штучне включення яких можливе через використання тих засобів лікування, які містять у собі елементи модуляції бронхоспастичних реакцій. Ми схильні розглядати механізм цих саногенетичних реакцій з позицій того, що рефрактерність бронхів до подразників після нападів астми виникає внаслідок їх інтенсивної обробки біологічно активними речовинами, які у підвищених концентраціях знаходились в крові під час загострень хвороби.

Для перевірки вказаного припущення нами була зроблена спроба шляхом провокування штучного бронхоспазму викликати зменшення НБГЧ нижче базального рівня. Для цього у хворих на бронхіальну астму дітей з НБГЧ в періоди ремісій проводились повторні виконання інгаляційного бронхопровокаційного тесту з ацетилхоліном, застосованого в "тренувальному" режимі (багаторазово, через добу).

Регулярні виконання інгаляційного бронхопровокаційного тесту в "тренуючому" дихальні шляхи режимі показали, що у більшості пацієнтів з легким та середньої тяжкості



Мал. 2. Результати інгаляційних тренувань бронхів у хворих з легким (А) та середньої тяжкості (В) перебігом бронхіальної астми.

перебігом бронхіальної астми для виклику бронхо-обструкції на рівні  $PC_{20}$  при наступних інгаляціях були потрібні більш високі, ніж початкові, концентрації ацетилхоліна. Тобто регулярні інгаляції подразника сприяли досягненню певного рівня толерантності до нього, що реєструвалось, як зниження неспецифічної чутливості дихальних шляхів нижче базальних рівнів (мал. 2). Така картина спостерігалась у 7 з 10 хворих з легким перебігом бронхіальної астми і у 12 з 14 дітей з середньої тяжкості перебігом цього захворювання. Характерність цих змін підтвердилась статистично ( $P < 0,01$ ). У жодної дитини, що регулярно вдихала ацетилхолін, не спостерігалось підвищення готовності дихальних шляхів до обструкції за рахунок збільшення їх чутливості. У період виконання інгаляційних тренувань загальний стан хворих не погіршувався і був стабільним, всі діти дотримувались звичного режиму і почували себе задовільно. Виміри чутливості бронхів, виконані у частини пацієнтів через 2–3 тижні після курсу регулярних інгаляцій показали, що згодом вона відновилась до своїх базальних рівнів.

У хворих з тяжким перебігом бронхіальної астми ефективність інгаляційних тренувань оцінювалась не за підвищенням порогу бронхіальної понадчутливості, а за можливістю утримання його стабільності на фоні зменшення обсягів терапії чи відміни лікування, завдяки якому була досягнута ремісія. У наших спостереженнях використання повторних інгаляцій ацетилхоліну у 11 хворих з тяжким перебігом бронхіальної астми дозволило отримати наступний результат: у 7, які вживали стероїди в підтримуючих дозах, вдалося зняти їх (5), чи зменшити дозу (2), у 3 — знизити добову дозу еуфіліну, у 1 — повністю відмовитись від бронхолітиків.

Таким чином, отримані дані певно свідчать, що використання інгаляційного бронхопровокаційного тесту в “трену-

ючому” режимі зменшує чутливість бронхіальних рецепторів до цього подразника у багатьох хворих на бронхіальну астму дітей. Це дає можливість припустити, що відомі засоби лікування цього поширеного захворювання можуть характеризуватись також з позицій свого впливу на чутливість дихальних шляхів, і перш за все, через спроможність запускати природні механізми саногенетичного відновлення функціонального стану бронхіальних рецепторів.

Відомо, що рефрактерність до повторних подразнень виникає після дії й інших подразників. Наприклад, відомий синдром “рикошета” при надмірному застосуванні  $\beta_2$ -агоністів не що інше, як тимчасова рефрактерність відповідних рецепторів, а зниження чутливості бронхів після лікування саліцилатами до лейкотрієну  $E_4$  — тахіфілаксія лейкотрієнових рецепторів [14]. Так, ефект тахіфілаксії до гістаміну сприяв застосуванню для лікування хворих на бронхіальну астму дітей інгаляцій цього подразника [1]. Визнається також виникнення рефрактерності і до синтетичного аналога ацетилхоліна — метахоліна [11,12]. Враховуючи можливість спадкової природи стану бронхіальної понадчутливості, є підстави припустити, що саме через подібні механізми реагування дихальних шляхів на ендогенні та екзогенні подразники здійснюється функціональна компенсація біологічного дефекту.

В цілому ж можна зробити висновок, що для вибору моменту коли у лікуванні хворої на БА дитини доцільно відмовитись від застосування протизапальних засобів (відновлення рівня НБГЧ до базального рівня) та переключитись на методи, які модулюють бронхоспастичні реакції на малому рівні інтенсивності (стимуляція зниження НБГЧ нижче базального рівня), важливо здійснювати не просто контроль стану НБГЧ, а орієнтуватись на її базальні рівні.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Зисельсон А.Д., Волокитина Т.В. Применение ингаляций гистамина в лечении бронхиальной астмы у детей // Педиатрия. – 1983. – №9. – С. 47–49.
2. Чергінець В.І. Методологічні аспекти інгаляційних бронхопровокаційних тестів з фармакологічними бронхоконстрикторами у дітей // Вісник Сумського державного університету (серія “Медицина”). – 2000, № 18. – С. 41–46.
3. A familial predisposition in bronchial hyperresponsiveness among patients with allergic rhinitis/ K.Y. Yong, L.H. Myung, K.K. Chang et al. // JAllergy Clin. Immunol. – 1998. – Vol. 102, № 6 (1). – P. 921–926.
4. Brusasco V., Crimi E., Pellegrino R. Airway hyperresponsiveness in asthma: not just a matter of airway inflammation // Thorax. – 1998. – Vol. 53. – P. 992–998.

5. *Bronchial inflammation and hyperresponsiveness* / W.M.C. Alderen, W.M.C. Brand, M.O. Hoekstra et al. // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 1998. – Vol. 9. – P. 42–47.
6. *Epidemiological association of airway inflammation with asthma symptoms and airway hyperresponsiveness in childhood* / P.G. Gibson, J.W. Włodarczyk, M.J. Hensley et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1998. – Vol. 158. – P. 36–41.
7. *Gibson P.G., Pellegrino R. Airway hyperresponsiveness in asthma* // *Thorax.* – 1999. – Vol. 54, № 7. – P. 655A.
8. *Jongste J.C. Impact of treatment on bronchial hyperresponsiveness* // *Ped. Allergy Immunol.* – 1996. – Vol. 7, Suppl. – P. 18–24.
9. *Genetics of allergy and bronchial hyperresponsiveness* / T.D. Yoward, D.G. Wiesch, G.H. Koppelman et al. // *Clin. Exp. Allergy.* – 1999. – Vol. 29, Suppl. 2. – P. 86–89.
10. *Genetic predisposition of bronchial hyperresponsiveness in the siblings of patients with bronchial asthma and allergic rhinitis* / C.K. Kim, S.J. Song, J.H. Jrong et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1999. – Vol. 103. – P. 86–91.
11. *Magnussen H., Reuss G., Jorres R. Airway responds to methacholine during exercise induced refractoriness in asthma* // *Thorax.* – 1986. – Vol. 41. – P. 667–670.
12. *Metered-dose inhaler to deliver methacholine in bronchial provocation testing: A pilot study* / Roche N., Hussein E.F., Labruno S., et al. // *Chest.* – 1998. – Vol. 116, № 6. – P. 1684–1688.
13. *Eosinophils in the bronchial mucosa in relation to methacholine dose-response curves in atopic asthma* / G.M. Muller, S.E. Overbeek, C.G. van Helden-Meeuwse et al. // *Am. J. Physiol.* – 1999. – Vol. 86, N 4. – P. 1352–1356.
14. *Stephen L.J., Tak H.L. Mast cell effector mechanisms* // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1996. – Vol. 98, № 5 (2). – P. 67–72.

## ПРО ДОЦІЛЬНІСТЬ ВИЗНАЧЕННЯ БАЗАЛЬНИХ РІВНІВ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ БРОНХІАЛЬНОЇ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

Ю.Г. АНТИПКІН, В.І. ЧЕРГІНЕЦЬ

*Резюме*

Існують підстави для ствердження, що у дітей можливе повернення підвищеного, внаслідок загострення БА, рівня НБГЧ до свого вихідного рівня. Отримані дані свідчать про те, що застосування інгаляційного бронхопровокаційного тесту у "тренувальному режимі" зменшує чутливість бронхіальних рецепторів до цього подразнюючого фактору у дітей з БА.

## THE EXPEDIENCY OF EVALUATION OF INITIAL LEVELS OF BRONCHIAL HYPERRESPONSIVENESS IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

YU.G. ANTIPIKIN, V.I. CHERNIVETS

*Summary*

There are the reasons to suggest that in children with asthma an increased bronchial hyperresponsiveness, caused by the disease exacerbation, can be brought to initial level. The data obtained confirm that an application of provocation test in so-called "training mode" diminished a sensitivity of bronchial receptors to this provoking agent.

УДК: 616.248–053.2–07–08"312"

## О.І. ЛАСИЦЯ, О.М. ОХОТНІКОВА, О.М. КУРАШОВА СУЧАСНІ АСПЕКТИ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ДИТЯЧОГО ВІКУ

Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Бронхіальна астма (БА) є проблемою світового значення, яка стоїть у центрі уваги клініцистів різних спеціальностей. Її актуальність обумовлена значним зростанням захворюваності, зміщенням її початку на більш ранній вік, часто тяжким перебігом і розвитком інвалідизації вже у дитячому віці. За даними ВООЗ, розповсюдженість БА у світі коливається, у середньому, в межах від 4 до 8 %, а серед дитячого населення складає від 2 до 15 % за даними реєстрів різних країн. В Україні у 2000 році цей показник, за даними центра медичної статистики МОЗ України, опинився на рівні всього 7,2%, тобто приблизно у 10–20 разів нижче у порівнянні із світовим рівнем. Разом з тим, за результатами епідеміологічного дослідження, проведеного нами у м. Києві в рамках міжнародної програми ISAAC у 1999–2000 роках, поширеність БА у дітей склала 6,1–8,1 % [12]. До речі, перші прояви захворювання, за результатами даного дослідження, відмічалися у 54,1 % хворих вже у ранньому

віці, а у 14,3 % з них — на першому році життя [13]. В той же час, за офіційними даними того ж періоду [19], розповсюдженість БА серед дитячого населення м. Києва (до 15 років життя) досягла лише 7,23%. Між тим, рання, своєчасна діагностика БА, за результатами нашого дослідження, відмічена лише у 9,5 % випадків. Таким чином, безперечним є факт не тільки гіподіагностики БА у дітей України взагалі, але й пізньої діагностики хвороби, зокрема.

БА у дітей, особливо перших 3-х років життя, часто залишається нерозпізнаною і ховається за іншими діагнозами (обструктивний бронхіт, бронхообструктивний синдром, дерматореспіраторний синдром). Причиною цього є погана інформованість практичних лікарів про особливості клінічної симптоматики і перебігу БА у дітей раннього віку, та умови і фактори формування захворювання. Ігноруються такі діагностичні симптоми БА як свистяче дихання (wheezing) та рецидивний сухий нав'язливий кашель у дітей з атопічною конституцією, які в наш час розглядаються як еквіваленти типового нападу ядухи.

© Ласиця О.І., Охотнікова О.М., Курашова О.М., 2002