

В.Ф.Жерносек, И.В.Василевский

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ НОЧНЫХ ПРИСТУПОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Белорусский институт усовершенствования врачей, Минск

CLINICAL FEATURES AND MECHANISMS OF PATHOGENESIS OF NOCTURNAL EPISODES OF ASTHMA IN CHILDREN

V.F.Zhernosek, I.V.Vasilevsky

Summary

Two hundred and forty one children with asthma aged 2—14 were examined. The critical periods for nocturnal episodes were defined: 0—2 a.m. and 3—5 a.m. Nocturnal asthma episodes have a number of causes. The reduction in bronchial passability in critical night periods might be caused by house-dust mites sensibilisation, the immune system activation, a high level of bronchial hyperreactivity, an inadequate sympathetic vegetative nervous system activity, gastro-esophageal reflux.

Резюме

Проведено комплексное обследование 241 ребенка 3—14 лет с бронхиальной астмой. Выделено 2 критических по развитию ночных приступов периода: 24.00—2.00 и 3.00—5.00 часов ночи. В снижении бронхиальной проходимости в критические периоды ночи имеют значение сенсibilизация к микроклеткам домашней пыли, активация иммунной системы, высокий уровень неспецифической реактивности бронхов, недостаточная активность симпатического отдела вегетативной нервной системы, гастроэзофагеальный рефлюкс.

Одним из важных критериев диагностики бронхиальной астмы и степени тяжести ее течения являются ночные приступы бронхиальной обструкции [6,15]. Ночная астма рассматривается как довольно частое сложное клинко-морфологическое и патофизиологическое состояние, в основе которого лежит гиперчувствительность бронхов [1]. Закономерен вопрос: почему у одних больных астмой течение болезни сопровождается ночными приступами удушья, а у других эпизодов бронхоспазма ночью не бывает? Суммируя мировой опыт изучения ночной астмы, преимущественно у взрослых пациентов, среди предполагаемых причин ухудшения бронхиальной проходимости в ночное время можно выделить следующие: 1) контакт с аллергенами; 2) аллергическое воспаление дыхательных путей; 3) изменение физиологических циркадных ритмов (бронхиальной проходимости, гормонального и иммунного гомеостаза, вегетативной регуляции и др.); 4) прерывание в ночное время регулярной терапии; 5) гастроэзофагеальный рефлюкс; 6) положение тела на спине во время сна; 7) ночное апноэ; 8) переохлаждение дыхательных путей [1,8,9,10,12,14]. Причины ночного бронхоспазма у детей, больных бронхиальной астмой, изучены недостаточно. Выделение же ведущего патогенетического механизма ночного бронхоспазма крайне необходимо для оптимизации терапии и профилактики болезни.

Цель исследования — анализ клинических проявлений и возможных патогенетических механизмов ночных приступов бронхиальной астмы у детей (спектра сенсibilизации, неспецифической гиперреактивности бронхов, особенностей вегетативной и гормональной регуляции, изменений гуморального и секреторного иммунитета, гастроэзофагеального рефлюкса).

Под наблюдением находился 241 ребенок с бронхиальной астмой в возрасте 3—14 лет. Диагноз верифицировали с учетом Национального консенсуса по раннему выявлению, лечению и профилактике бронхиальной астмы у детей [5]. Выделяли две группы пациентов. В основную включили 178 больных бронхиальной астмой с ночными приступами бронхоспазма. Группу сравнения составили 63 ребенка с бронхиальной астмой без ночных эпизодов бронхиальной обструкции. По возрасту и полу детей, периоду течения болезни обе группы были сопоставимы. Проводили комплексное клиническое и аллергологическое обследование в условиях Республиканского детского аллергологического центра. На каждого больного заполняли специальные карты, учитывающие особенности анамнеза, клинических проявлений болезни, результаты проведенных исследований, лечение.

Спектр сенсibilизации изучали с помощью иммуноферментной тест-системы для определения аллергенспецифических IgE-антител человека (НИИВС им. И.И.Мечникова РАМН, Москва).

У детей 8—14 лет осуществляли динамическое исследование бронхиальной проходимости, показателей вегетативного и гормонального гомеостаза, гуморального и секреторного иммунитета. Условия исследования были стандартизированы. Место исследований, их методики были одинаковыми для всех пациентов. Устанавливали тесный психологический контакт с больными детьми и их родителями. Для этого больным и их родителям объясняли цели и задачи динамического исследования, значение для выбора тактики лечения и прогноза течения заболевания. За 6—12 часов до начала мониторинга отменяли противовоспалительные и бронхолитические препараты. Исходные данные получали по состоянию на 16.00, когда, как известно, показатели бронхиальной проходимости наилучшие [11,13,14]. Повторное обследование осуществляли ночью в индивидуальные критические по развитию ночных приступов часы, выявляемые анамнестически. Комплексное исследование проводили через 30 минут после пробуждения. Результаты исследований отражали в историях болезни пациентов, их учитывали в выборе тактики лечения. Ни в одном случае не отмечено ухудшение в состоянии обследованных.

Функцию внешнего дыхания оценивали с помощью пикфлоуметрии флюметром фирмы "Airmed" и отечественного многофункционального автоматизированного спирометра МАС-1.

Больным с симптомами поражения желудочно-кишечного тракта с согласия родителей была сделана фиброгастродуоденоскопия.

Для диагностики неспецифической гиперреактивности бронхов днем детям 7—14 лет проводили пробу с физической нагрузкой на моноциклическом велоэргометре по стандартной методике из расчета 1 Вт/кг массы тела в течение 10 мин с динамической спирометрией через 15 мин после нагрузки. Пробу считали положительной при снижении объема форсированного выдоха на 1 сек или пиковой объемной скорости выдоха (ПОСВ) на 10% и более по сравнению с базовым уровнем. Число обследованных детей представлено в табл.1.

Т а б л и ц а 1

Число обследованных больных

Характер исследования	Число больных астмой	
	с ночными приступами	без ночных приступов
Спектр сенсibilизации	43	21
Динамика бронхиальной проходимости	70	22
Динамика вегетативного гомеостаза	64	22
Динамика уровня кортизола крови	33	8
Динамика гуморального иммунитета	32	8
Динамика секреторного иммунитета	37	10
Проба с физической нагрузкой	65	41
Фиброгастродуоденоскопия	58	21

Всем пациентам старше 6 лет осуществляли динамическую пикфлоуметрию в течение 2 недель 2 раза в сутки в 7.00—8.00 утра и 19.00—20.00 вечера. Рассчитывали "утренний провал" бронхиальной проходимости.

Состояние вегетативной регуляции оценивали по данным кардиоинтервалографии с учетом индексов напряжения лежа (ИН₁) и в ортоположении (ИН₂) и их соотношения (ИН₂/ИН₁), что позволяло оценить исходный вегетативный тонус и тип вегетативной реактивности [7].

Для анализа параметров гуморального иммунитета (иммуноглобулины G, G₄, A, E, M, циркулирующие иммунные комплексы) и уровня кортизола осуществляли забор крови из кубитальной вены. Для изучения секреторного иммунитета (иммуноглобулины G, A, As, E, M, циркулирующие иммунные комплексы, общая гемолитическая активность комплемента — CH₅₀, компоненты C₁—C₅ классического пути активации комплемента) с учетом единого механизма регуляции и параллелизма изменений иммунной системы слизистых исследовали слюну как более доступный биологический субстрат. Слюну собирали через 20 мин после полоскания в течение 10 мин полости рта дистиллированной водой, иммуноглобулины G, A, As, M определяли по общепринятому методу иммунодиффузии с использованием моноспецифических антисывороток (НИИВС им.И.И.Мечникова РАМН, Москва). IgE изучали с помощью тестсистемы "IgE-total" ("Immunotech", Франция), IgG₄ — с применением набора "IgG₄ EIA kit" ("The Binding site", Великобритания). Содержание иммунных комплексов анализировали методом преципитации полиэтиленгликолем М.М. 6000 разных концентраций (3%, 3,75%, 4%). CH₅₀ и C₁—C₅ компоненты классического пути активации комплемента определяли методом титрования по 50% гемолизу с использованием соответствующих реагентов (НИИ гематологии и переливания крови, Киров).

Уровень кортизола сыворотки крови выявляли с помощью набора реактивов для радиоиммунного анализа (Опытное производство ИБОХ НАН РБ, Минск).

Анализировали абсолютные значения показателей функции внешнего дыхания, вегетативного и гормонального гомеостаза, гуморального и секреторного иммунитета, а также изменения их в динамике. Для этого рассчитывали и выражали в процентах индекс отношения показателей в критические периоды ночи к их уровню на 16.00 дня.

Результаты исследований обработаны с применением критерия *t* и линейного корреляционного анализа с помощью прикладной статистической программы *Microsoft Excel*.

Время развития ночных приступов бронхиальной астмы по данным анамнеза у большинства больных (88,8±2,2%) было фиксированным. У небольшого числа пациентов ночные эпизоды астмы наблюдались в разное время ночи (11,2±2,4%). Анамнестические данные подтверждены результатами наблюдения в условиях стационара за 45 больными, у которых в первые дни госпитализации ночные приступы повто-

Таблица 2

Частота приступов бронхиальной астмы в разные периоды ночи по данным анамнеза и клинического наблюдения ($P \pm S_p$, %)

Период ночи, часы	Частота приступов по данным	
	анамнеза	наблюдения в клинике
24.00—2.00	38,4 $\pm$ 3,5	44,4 $\pm$ 7,4
2.00—3.00	9,5 $\pm$ 2,1	6,7 $\pm$ 3,7
3.00—5.00	45,2 $\pm$ 3,6	40,0 $\pm$ 7,3
5.00—6.00	6,8 $\pm$ 1,8	8,9 $\pm$ 4,2

рялись и в отделении. У детей этой группы фиксированными по времени приступы были в 84,4 $\pm$ 5,4% случаев, у 15,6 $\pm$ 5,4% наблюдаемых больных они развивались в различное время ночи. Ночные приступы астмы по данным анамнеза и наблюдения в стационаре характеризовались свистящим дыханием или кашлем (41,5 $\pm$ 3,7 и 53,3 $\pm$ 7,4% соответственно) либо только затрудненным свистящим дыханием (41,5 $\pm$ 3,7 и 24,4 $\pm$ 6,4% соответственно). Ночной кашель как единственный симптом бронхиальной обструкции наблюдался реже (18,0 $\pm$ 2,7% и 22,2 $\pm$ 6,6% соответственно). Важно отметить, что каждый четвертый ребенок не просыпался во время ночного приступа астмы (24,2 $\pm$ 3,2%). Следует подчеркнуть, что для полного и своевременного выявления ночных симптомов астмы необходим тщательный сбор анамнеза у родителей больных. У наблюдаемых нами детей за ночь регистрировалось от одного до трех приступов бронхоспазма. Характерно, что ночные приступы никогда не встречались изолированно, они всегда сочетались с дневными. На наш взгляд, у детей более правильно говорить не о “ночной” астме, а о бронхиальной астме с ночными симптомами.

Сопоставление частоты ночных приступов и времени их развития позволило выделить критические периоды ночи, когда чаще всего возможно возникновение приступов. Таких периодов два: с 24.00 до 2.00 и с 3.00 до 5.00 часов ночи (табл. 2).

У детей основной группы в отличие от группы сравнения в индивидуальные критические периоды ночи по данным пикфлоуметрии наблюдалось ухудшение бронхиальной проходимости. Об этом свидетельствовал индекс динамики ПОСВ в ночное время по отношению к 16.00 дня (81,6 $\pm$ 1,0% и 101,5 $\pm$ 1,4%, $p < 0,001$). Ранее представленные нами данные спирометрии также подтверждают снижение проходимости бронхов в ночные часы у детей с ночными приступами астмы [4]. Обструкция бронхов, развивающаяся ночью, была обратима в большей степени в ответ на ингаляцию β_2 -агониста сальбутамола в сравнении с М-холинолитиком оксивентом [3].

Почти у половины детей обеих клинических групп с учетом анамнеза и клинического осмотра были выявлены симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (в основной — у 48,3 $\pm$ 3,8%; в группе сравнения — у 42,9 $\pm$ 6,2% больных). По результатам фиброгастродуоденоскопии у большинства из этих больных

диагностирован хронический гастродуоденит (в основной — у 82,8 $\pm$ 5,0%; в группе сравнения — у 90,5 $\pm$ 6,4%). У 19,0 $\pm$ 5,0% детей с ночными приступами астмы выявлен гастроэзофагеальный рефлюкс (недостаточность кардии, эзофагит, гастроэзофагеальный пролапс), в то время как у больных группы сравнения он не встречался вообще ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о том, что у части больных с ночными симптомами астмы гастроэзофагеальный рефлюкс может служить одной из возможных причин ночного бронхоспазма и требует коррекции.

Иммуноферментный анализ уровня специфических IgE показал, что у больных основной группы чаще, чем в группе сравнения, выявлялась сенсibilизация к аллергенам микроклешей домашней пыли (*D. farinae*, *D. pteronissimus*): 86,1 $\pm$ 5,3 и 61,3 $\pm$ 10,9%, $p < 0,05$. Во время сна дети более тесно контактируют с аллергенами микроклешей, живущих в постельных принадлежностях и белье. На наш взгляд, этот факт существенно влияет на развитие приступов у детей в ночное время. Корреляционный анализ выявил обратную корреляционную связь индекса динамики ПОСВ с концентрацией в крови IgE как в дневные ($r = -0,34$; $p < 0,05$), так и ночные часы ($r = -0,35$; $p < 0,05$). Кроме того, индекс динамики ПОСВ также коррелировал с индексом динамики IgG₄ ($r = +0,50$; $p < 0,01$), которым приписывается функция блокирующих антител. Нами также обнаружена корреляционная связь индекса динамики ПОСВ с параметрами секреторного иммунитета: уровнем в критические периоды ночи иммунных комплексов, преципитированных 3% раствором полиэтиленгликоля ($r = -0,35$; $p < 0,05$) и индексом динамики количества иммунных комплексов, преципитированных 3,75% раствором ($r = -0,36$; $p < 0,05$) полиэтиленгликоля, содержанием в слюне компонентов классического пути активации комплемента: C₁ днем ($r = -0,29$; $p < 0,05$), C₂ как днем ($r = -0,36$; $p < 0,05$), так и ночью ($r = -0,36$; $p < 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о разнонаправленных процессах активации иммунной системы у детей с ночными приступами астмы.

Ранее нами выявлена разная в течение суток динамика показателей вегетативного гомеостаза у больных бронхиальной астмой с ночными приступами и без них [2]. На наш взгляд, ваготония не имеет определяющего значения в генезе ночной обструкции бронхов, так как исходный индекс напряжения в ночные часы уменьшается одинаково у пациентов обеих групп. Это также подтверждают результаты фармакологических проб на обратимость обструкции бронхов в ночные часы. Степень уменьшения бронхиальной обструкции в ответ на ингаляцию М-холинолитика меньше, чем после ингаляции β_2 -агониста [3]. Более значимую роль играет состояние симпатического отдела вегетативной нервной системы. Так, выраженное (на 20% и более) снижение в критические периоды ночи ПОСВ имело прямую корреляционную связь с асимпатикотоническим ($r = +0,27$; $p < 0,05$) и обратную с гиперсимпатикотоническим ($r = -0,24$; $p < 0,05$) типами вегетативной реактивности. Вероятно, асимпатикотонический вариант вегетативной реак-

тивности как отражение недостаточности тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы может определять снижение бронхиальной проходимости, а гиперсимпатикотонический тип может выступать как компенсаторный механизм в ответ на развивающуюся обструкцию бронхов. Особенно неблагоприятным было сочетание в критические периоды ночи ваготонии с асимпатикотоническим типом вегетативной реактивности. Указанные особенности вегетативного гомеостаза существенно коррелировали со снижением у больных ПОСВ на 20% и более ($r=+0,61$; $p<0,001$).

Характерно, что индекс динамики ПОСВ находился в обратной корреляционной связи с концентрацией кортизола и крови в критические периоды ночи ($r=-0,35$; $p<0,05$). Данный факт может свидетельствовать об активации функции коры надпочечников в критические периоды ночи в ответ на наступающую обструкцию бронхов. Видимо, концентрация кортизола в критические периоды ночи не имеет непосредственного отношения к снижению бронхиальной проходимости, что подтверждается литературными данными [9].

Больные астмой с ночными симптомами отличались от детей группы сравнения более высоким уровнем неспецифической реактивности бронхиального дерева. По данным анамнеза такие неспецифические триггеры, как физическая нагрузка, холодный и сырой воздух, резкие запахи, табачный дым, психологические факторы чаще провоцировали приступы бронхоспазма у больных астмой с ночными симптомами, чем у пациентов группы сравнения [2]. С учетом двухнедельного мониторинга ПОСВ "утренний провал" бронхиальной проходимости как проявление гиперреактивности бронхиального дерева чаще регистрировался у детей основной группы по отношению к группе сравнения ($65,0\pm 6,2$ и $24,5\pm 6,1\%$, $p<0,001$). Наличие "утреннего провала" бронхиальной проходимости коррелировало с частотой ночных приступов ($r=+0,61$; $p<0,001$). Проба с физической нагрузкой на велоэргометре также была чаще положительной у пациентов основной группы ($56,9\pm 5,3$ и $34,1\pm 7,2\%$, $p<0,05$). У больных с ночными приступами астмы соотношение ПОСВ после физической нагрузки к ее исходной величине коррелировало с показателями бронхиальной проходимости в ночные часы: форсированной жизненной емкостью легких ($r=+0,49$; $p<0,01$), объемом форсированного выдоха за 1 сек ($r=+0,49$; $p<0,01$), пиковой объемной скоростью выдоха ($r=+0,38$; $p<0,01$), максимальной объемной скоростью выдоха на уровне 25, 50, 75% жизненной емкости легких ($+0,37$, $p<0,05$; $+0,35$, $p<0,05$; $+0,43$, $p<0,01$, соответственно). Эти данные свидетельствуют о вкладе неспецифической реактивности бронхов в их ночную обструкцию.

Выводы

1. Ночные приступы бронхиальной астмы у детей всегда сочетаются с дневными эпизодами бронхоспазма. Выделено два критических по развитию ночных приступов периода: 24.00—2.00 и 3.00—5.00 часов ночи.
2. Нами подтвержден сложный механизм патогенеза ночных приступов бронхиальной астмы у детей. В снижении бронхиальной проходимости в критические периоды ночи играют роль сенсibilизация к микрочастицам домашней пыли, активация иммунной системы, высокий уровень неспецифической реактивности бронхов, недостаточная активность симпатического отдела вегетативной нервной системы, гастроэзофагеальный рефлюкс.
3. При наличии у ребенка с бронхиальной астмой ночных приступов бронхоспазма необходимо комплексное обследование для выявления ведущего механизма их развития и оптимизации проводимой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма / Под ред. А.Г.Чучалина.— М., 1997.— Т.2.
2. Жерносек В.Ф. Бронхиальная астма с ночными симптомами у детей // Здоровоохранение.— 1997.— № 12.— С.18—20.
3. Жерносек В.Ф. Обратимость обструкции бронхов при бронхиальной астме с ночными симптомами у детей // Там же.— 1998.— № 2.— С.7—9.
4. Жерносек В.Ф., Василевский И.В. Неспецифическая гиперреактивность бронхов у детей с ночными приступами бронхиальной астмы // Там же.— № 4.— С.15—17.
5. Камельсон И.А. Нарушение дыхания во сне у детей.— СПб., 1997.
6. Национальный консенсус по раннему выявлению, лечению и профилактике бронхиальной астмы у детей.— Минск, 1998.
7. Суковатых Т.Н., Жерносек В.Ф. Реабилитация детей с аллергическими заболеваниями: Практическое руководство.— Минск, 1993.
8. Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов.— СПб., 1995.
9. Butes M.E., Clayton M., Calhoun N. et al. Relationship of plasma epinephrine and circulating eosinophils to nocturnal asthma // Amer. J. Respir. Crit. Care Med.— 1994.— Vol.149, № 3, Pt 2.— P.667—672.
10. Di Stefano A., Lusaardi M., Braghiroli A., Donner C. Nocturnal Asthma: mechanisms and therapy // Lung.— 1997.— Vol.175, № 1.— P.53—61.
11. Geisler L. Naechtlisches Asthma // Dtsch. med. Wschr.— 1992.— Bd 117, № 22.— S.869—874.
12. Jarjour N.W., Busse W.W. Cytokines in bronchoalveolar lavage fluid of patient with nocturnal asthma // Amer. J. Respir. Crit. Care Med.— 1995.— Vol.152, № 5.— P.1474—1477.
13. Leupold W. Asthma and sleep in children // Pneumologie.— 1997.— Bd 51.— Suppl.2.— S.440—443.
14. Martin R.J. Characteristic and mechanisms of nocturnal asthma // Allergy Proc.— 1993.— Vol.14, № 1.— P.1—4.
15. Practice parameters for the diagnosis and treatment of asthma // J. Allergy clin. Immunol.— 1995.— Vol.96, № 5, Pt 2.— P.875—879.

Поступила 16.09.98.