

Характеристика на респираторните симптоми, фракция на издишан азотен оксид и белодробна функция при деца на седемгодишна възраст, след прекаран бронхиолит

Д-р Татяна Стоева,¹ доц. Росица Митрова,¹ д-р Маргарита Ганева,¹
доц. Пенка Переновска,² д-р Сирма Милева,² д-р Милена Янкова²

¹Детска клиника, УБ „Лозенец“, София

²Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Александровска“

Резюме

Увод: Много от децата, прекарали бронхиолит, са с последващи бронхообструктивни епизоди, класифицирани като астма. Точните патофизиологични механизми, свързващи бронхиолита с детската астма, предстои да бъдат изяснени. Един от показателите с капацитет да установи неизвазивно наличието или липсата на белодробна еозофилия при деца след прекаран бронхиолит, наложил се в последните години, е фракцията на издишан азотен оксид (ФЕНО).

Цел на настоящото проучване: Да се определи типът на възпаление на дихателните пътища посредством ФЕНО, ретроспективна характеристика на респираторната симптоматика и определяне на нивото на белодробната функция чрез форсирания експираторен обем за 1 секунда (ФЕО1) при деца на 7-годишна възраст, хоспитализирани поне веднъж по повод на остър бронхиолит в първите две години от живота си между 2004/2005 г. и сравнени със здрави.

Методи: Изследвани са 44 деца на 7-годишна възраст, хоспитализирани в миналото по повод на бронхиолит, и 20 здрави. Всички деца са клинично здрави без данни за изявена по време на изследването остра инфекция или обструктивна симптоматика. На всички е проведено отчитане на ФЕНО, последвано от определяне на параметрите на белодробна функция, както и регистриране на миналата и настоящата респираторна симптоматика, прием на медикаменти и контролиращо лечение.

Резултати: 64% от изследваните 44 деца след прекаран бронхиолит бяха с анамнестични данни за продължаващи бронхообструктивни прояви до момента на изследването и диагноза астма, а 55% провеждаха контролираща астма терапия. 33% от прекаралите бронхиолит 44 бяха безсимптомни в последните 36 месеца. Средните стойности на ФЕНО бяха сигнификантно по-високи при децата с продължаващи на 7-годишна възраст бронхообструктивни симптоми, в сравнение с тези, при които проявите са отзвучали и са здрави (17.2 спрямо 7.1 спрямо 6.8 ррв). В същата група значително по-ниски спрямо останалите бяха и нивата на ФЕО1.

Изводи: Последствията от прекарания остър бронхиолит са разнопосочни, но повечето деца имат персистиращи свиркащи симптоми. Прилагайки ФЕНО като маркер на еозинофилно белодробно възпаление, можем да разграничим два възпалителни фенотипа – еозинофилен и неоеозинофилен. Децата с персистираща след прекаран бронхиолит бронхообструктивна симптоматика са по-често с високи ФЕНО нива, израз на белодробна еозофилия и ниска белодробна функция, характеристика, идентична с тази на бронхиалната астма.

Ключови думи: деца, бронхиолит, астма, издишан азотен оксид, белодробна функция.

Characterization of respiratory symptoms, fraction of exhaled nitric oxide and pulmonary function in children seven years old, after suffering bronchiolitis

Tanya Stoeva,¹ Rositsa Mitrova,¹ Margarita Ganeva,¹ Penka Perenovska,² Sirma Mileva,² Milena Yankova²

¹Children's clinic, University Hospital, Sofia

²Clinic of Pediatrics, University Hospital „Alexandrovska“

Abstract

Background: It is widely recognized that significant proportion of children hospitalized with bronchiolitis during infancy have subsequent recurrent wheezing and asthma. Nevertheless, the exact relationship between these two entities has not been fully established. For its capacity to recognize noninvasively eosinophilic airway inflammation in asthma the fraction of exhaled nitric oxide (FENO) has received much attention recently.

Purpose of the study: Is to define the type of airway inflammation using FENO, retrospective characteristic of respiratory symptoms and level of lung function (FEV1) between seven years old children, who were hospitalized for bronchiolitis at least once and healthy aged matched controls.

Methods: 44 children with bronchiolitis aged 7 years and 20 aged matched controls with no previous history for wheezing illness ever were investigated. To all children FENO testing was performed using NIOX MINO followed by lung function measurement by spirometry.

Summary of the results: sixty four percents of children with previous bronchiolitis have shown ongoing recurrent wheezing episodes classified as asthma at the time of investigation and 55% of them were on controller medication therapy. Another 33% of children with bronchiolitis were with no wheezing symptoms in the last 36 months. The mean FENO values were significantly higher in children with ongoing recurrent wheezing than in those who stopped wheeze and healthy (17.2ppb vs 7.1 vs. 6.8). The levels of lung function in means of FEV1 were also significantly lower in the same group of children compared to those with no symptoms in the last 36 months and healthy.

Conclusions: consequences for children hospitalized for bronchiolitis during infancy can vary and more than 50 % of these have episodes of recurrent wheezing. Using FENO as a surrogate marker for Th2 mediated airway inflammation at least two inflammatory wheezing phenotypes could be recognized – eosinophilic and non – eosinophilic. Children who have recurrent wheezing after bronchiolitis have higher FENO levels and lower lung function characteristics suggestive asthma.

Key words: children, bronchiolitis, asthma, exhaled nitric oxide, lung function.

Връзката между свиркащите вирусни инфекции (РВИ) в ранна възраст и детската астма е позната вече повече от век. Въпреки дългогодишния изследователски интерес, болшинството публикувани по темата проучвания са с противоречиви резултати. От една страна, определени вируси, водещи до „свирене“, могат да доведат до възникване на бронхиална астма.^{7, 8, 14} От друга, много деца, прекарвали такава инфекция в кърмаческа възраст, са с последващи бронхообструктивни (БО) прояви, но „израстват“ проблема към пубертета.¹²

Днес повечето клиницисти чисто технически поставят диагноза астма при малки деца, пригържайки се към дефиницията на Tabachnik and Levison, според която най-малко три епизода на диспнея и свирене в гърдите са суспектни за заболяването.¹⁶

Респираторното проучване при деца в Туксън¹⁷ (Tucson Children's Respiratory Study, TCRS) елегантно демонстрира наличието на изключително хетерогенна популация свиркащи деца в ранна възраст и дефинира три основни свиркащи фенотипа: **транзиторно свирене** с начало през

първата година от живота и преминаване след третата; **персистиращо свирене** със същата възрастова изява и продължителност до и след шестгодишна възраст и **свирене с късно начало** обикновено след три години, което продължава в юношеска възраст и често се приема за еквивалент на „класическа“, IgE-медицирана бронхиална астма.^{12, 17} Епидемиологичните фенотипи са важни от научна гледна точка, защото дават представа за естествения ход на заболяването в детството, но са клинично неприложими и могат да се използват само ретроспективно. Тъй като липсва гостоверен маркер, който да ги разграничи, те не могат да предскажат кое дете има или не „истинска“ астма в бъдеще. Това стана причина през 2005 г. да бъде създаден индекс, предвиждащ риска за заболяването. Той позволява на клинициста да категоризира децата с рецидивирани БО прояви към нисък или висок риск за астма в училищна възраст (табл. 1).⁴

В определението за астма е включено наличие на хронично, персистиращо еозинофилно белодробно възпаление.⁶ В последните години фракцията на издишан азотен оксид (ФЕНО) спечели

Главни критерии	Второстепенни критерии
Атопичен дерматит; Екзема	Алергичен ринит
Родител с астма	„Свирене“, но не в хода на вирусна инфекция
	Еозинофилия $\geq 4\%$

Табл. 1. Индекс, предсказващ риска от астма при свиркащи деца

много внимание заради способността си неинвазивно да отчита съществуването на белогробна еозинофилия.² Установен е в издишания въздух за първи път от Алвинг,¹ а от 90-те години насам е приет като доказателство за Th2-медирано белогробно възпаление, показва капацитет в разграничаването на деца с астма от тези без, корелира с всички еозинофилни маркери, наличието на бронхиална хиперреактивност (БХР),¹⁵ тежестта на заболяването и отговора спрямо противовъзпалително лечение.² Проведените проучвания при деца в предучилищна възраст с вероятна астма демонстрират, че ФЕНО има прогностичната стойност по отношение на бъдещата астма заболяемост.^{3, 13}

Понастоящем при здрави деца за нормални се приемат стойности на газа в издишания въздух от 5–15 милиард частици (parts per billion, ppb).²

Цели

Цел на настоящото проучване е определяне на стойностите на ФЕНО като показател за белогробна еозинофилия, характеризирани на респираторните симптоми и параметрите на белогробна функция при деца на седемгодишна възраст, хоспитализирани по повод на бронхиолит в първите две години от живота си и сравнението им с тези на здрави деца. За целта са обособени следните групи: 1) деца с рецидивиращи БО прояви, класифицирани като астма, след прекаран клинично доказан бронхиолит в първите две години от живота; 2) такива с епизоди на БО след прекаран бронхиолит, но безсимптомни в последните 36 месеца; и 3) здрави деца.

Методи

Изследвани са 44 деца на 7-годишна възраст, хоспитализирани поне веднъж по повод на остър бронхиолит в първите две години от живота, през 2004/2005 г. За целта е използвана медицинска документация – история на заболяването (ИЗ). Преобладава мъжкия пол – 29, спрямо момичетата – 15. За здрави са приети 20 деца на същата възраст, без анамнестични и документални

данни за някога прекарана „свиркаща“ инфекция на ДП, изследвани при лекарско посещение по повод на рутинна имунизация.

При всички са измерени стойностите на ФЕНО с портативен анализатор на азотен оксид (NIOX MINO, Aerocrine, Швеция) според изискванията на производителя, последвани от отчитане на показателите на белогробна функция посредством спирометър (MicroLab, Vyasis Healthcare, Rochester, UK). Нито едно от децата не е с остри респираторни прояви или клинични данни за симптоматична инфекция на ДП по време на изследването, респективно употреба на краткодействащ бронходилататор (КДБД) или системни кортикостероиди. При тези с контролиращо лечение, включващо дългодействащ симпатикомиметик (ДДБД), изследването е направено поне 12 часа след последното му приложение. Статистическият анализ е направен с помощта на SPSS 19 за Windows.

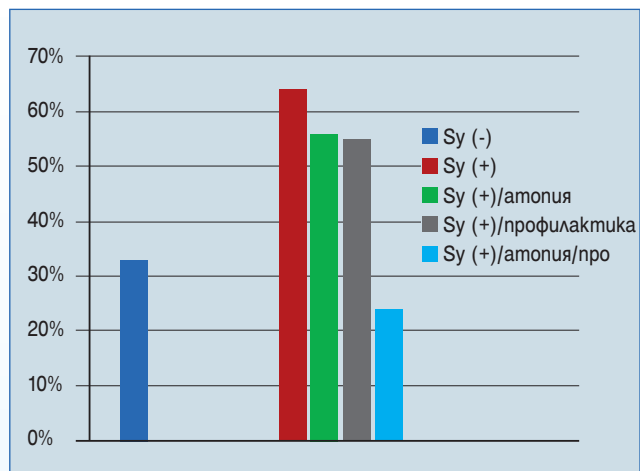
Резултати

От изследваните деца с настояща астма, дефинирана като персистираща БО симптоматика в последните 12 месеца, прем на медикаменти за астма и/или медицински прегледи поради астма са 29–64%, 16 от тях (55%) провеждат дълготрайна астмопрофилактика както следва: 9 – с левкотриенови антагонисти, 5 – с инхалаторни кортикостероиди (ИКС); 2 – с комбиниран препарат, включващ ИКС и ДДБД. 56% (n=17) в тази група са с наличие на атопия, дефинирана като наличие на собствен атопичен терен – атопичен дерматит, хранителна алергия, алергичен ринит и/или положителни кожно-алергични проби (КАП)/сфещифични IgE към поне един аероалерген.

Като безсимптомна е определена група от 15 деца (33%) с доказан бронхиолит и последващи БО прояви, но без симптоми в последните 36 месеца, налагащи лечение с бронходилататор и/или КС, както и без продължително противовъзпалително лечение, поради свиркане в гърдите. Пет от тях са с данни за атопия според горните критерии.

За здрави са приети 20 деца без клинични, анамнестични и документални данни за прекарана някога свиркаща инфекция на ДП, като 3 от тях са с атопичен терен (фиг. 1).

Средните стойности на ФЕНО като показател за белогробна еозинофилия бяха сигнификантно по-високи при децата с астма, отколкото при здравите и групата безсимптомни в последните 36 месеца (p=0.001). Няма такава



Фиг. 1. Процентно разпределение на децата в изследваните групи

разлика във ФЕНО параметрите при последните 2 групи и ФЕНО стойностите при тях са в статистически близки граници 6.8 ррв спрямо 7.1 ррв ($p>0.05$) (фиг. 2).

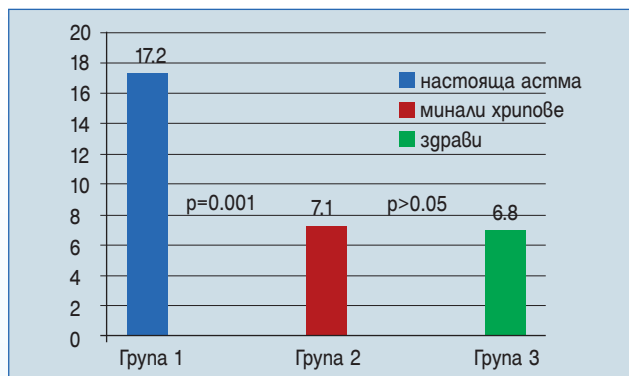
Единственият параметър, свързан с по-високи ФЕНО показатели в издишания въздух, е наличието на атопия и стойностите му са значително по-високи при атопичните деца от трите групи, отколкото при неатопични (фиг. 3).

Анализът на параметрите на белогробната функция показва значително по-ниски показатели на форсирания експираторен обем за 1 секунда (ФЕО1) при децата с астма ($p=0.001$), отколкото при безсимптомни в последните 36 месеца, след бронхиолит и здрави ($p=0.061$) (фиг. 4).

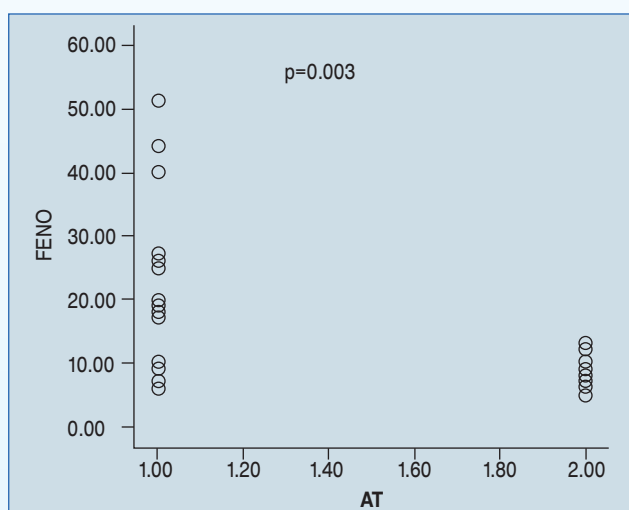
Обсъждане

Повечето проучвания при деца, прекарвали бронхиолит, действително демонстрират връзка с последващо рецидивиращо свиркане. Съществуват две основни хипотези, целящи да обяснят тази връзка: 1) бронхиолитът, като клинична изява на респираторна вирусна инфекция, възниква поради индивидуална предиспозиция на детето и е отговорен за следващите симптоми, или 2) ранните вирусни инфекции на ДП водят до увреда на развиващото се трахеобронхиално дърво и имунен отговор и така допринасят за последващо свирене. В първия случай бронхиолитът е просто отключващ фактор. Във втория има ясна причинно-следствена връзка. Разбира се, съществува и трета възможност, обединяваща горните две.⁵

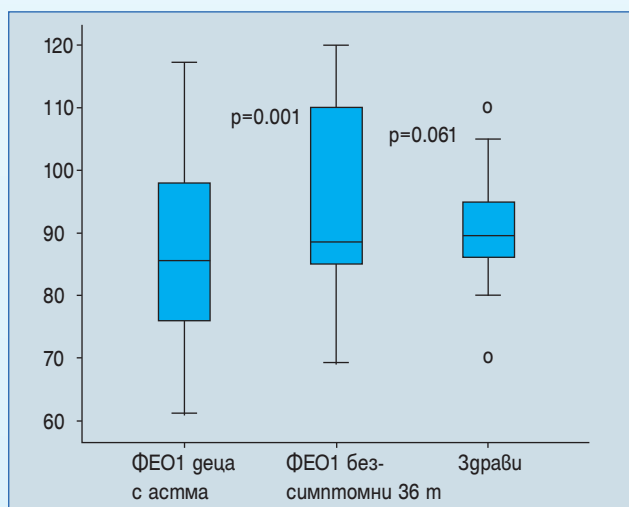
Повечето свиркащи епизоди у деца в ранна възраст имат различна прогноза. В нашия случай 15% от децата, прекарвали бронхиолит, са били с епизоди на рецидивиращо свиркане, но са асимптомни в последните 3 години. Тъй като изследването е проведено при навършена 7-годишна въз-



Фиг. 2. ФЕНО стойности при трите различни групи



Фиг. 3. ФЕНО при деца с и без атопия



Фиг. 4. ФЕО1 при изследваните групи

раст, то ретроспективно можем да поставим еквивалент между тази група и фенотипа транзиторно свирене, установен при други проучвания.¹⁷ Този фенотип е резултат основно на малък диаметър на ДП, склонност към повтарящи се БО епизоди в хода на РВИ и БХР, но липсва характерната за астма белогробна еозинофилия.

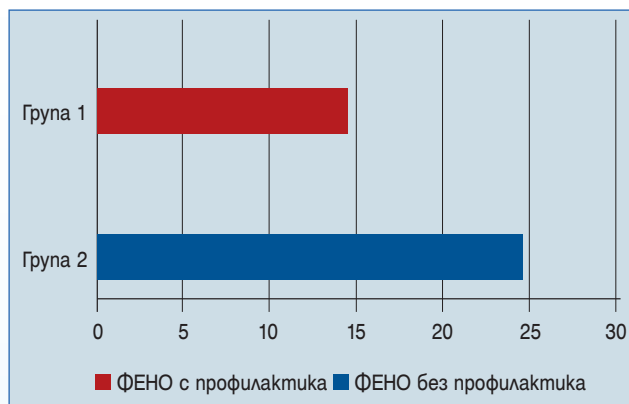
Понастоящем съществуват противоречиви данни относно конкретния възпалителен профил

в лигавицата на ДП при деца с вирус-индуцирано свирене в гърдите.

При тази група стойностите на ФЕНО са ниски и статистически неразличими от тези на здрави деца. Няма разлика и в показателите на белодробна функция, в частност ФЕО1, и тя е в близки граници до тази на здрави деца и значително по-висока от тази на децата с астма. Липсата на белодробна еозинофилия, изразена чрез установените ФЕНО в нормални граници, при тази група не е изненадваща. Тя съвпада с данните от БАЛ проучвания при деца с бронхиолит, които доказват, че остро то възпаление на ДП, индуцирано например от респираторно синцитиален вирус (РСВ), е от неутрофилен тип, свързано с продукция на IL 9. След преминаване на инфекцията и отзвучаването на симптомите РСВ не предизвиква хронични възпалителни промени от еозинофилен тип, а по-скоро невrogenна дисрегулация в ДП и нарушена бариерна функция на респираторния епител.^{10, 11} Последствията са повишена БХР към различни стимули, най-често следващи РВИ, и обратима бронхиална обструкция – характеристика, идентична с патофизиологичните механизми на астмата, но с различен от еозинофилен клетъчен профил. Нормалната белодробна функция при тази група потвърждава липсата на хронична белодробна увреда. Данните от други проучвания⁹ доказват, че децата с транзиторно свирене са обикновено с ниски показатели на белодробна функция при раждането. Това е една от предпоставките за възникването на БО епизоди в хода на инфекции на трахеобронхиалното гърво, но симптомите отзвучават с израстването, паралелно на матурацията на бронхо-пулмоналната система и нарастването на калибъра на ДП.^{9, 17}

След прекаран в кърмаческа възраст бронхиолит има и група деца, чиито бронхообструктивни прояви персистират. Според нас в нея попада значително по-голяма част от изследваните – 64%. На 7-годишна възраст тези деца са вече с поставена диагноза астма. Стойностите на ФЕНО като показател за еозинофилно белодробно възпаление при тях са статистически значително по-високи от тези на предходната група и здрави, като най-високи са при асматиците, които не провеждат контролираща астма терапия (фиг. 5).

Синтезът на азотен оксид в ДП става под действието на ензима индуцируема азотен оксид синтетаза. Последната повишава активността си под действието на проинфламаторни цитокини и демонстрира бързо и дозозависимо потискане от кортикостероиди и левкотриени.² Това обяснява по-ниските ФЕНО стойности при деца-



Фиг. 5. ФЕНО при деца с астма с и без контролиращо лечение, $P=0.03$

та с контролиращо лечение. Наличието на високи нива на газа в издишания въздух на тази група предполага Th2-медирано възпаление на ДП като основен патофизиологичен механизъм за техните симптоми. В тази група значително по-ниска в сравнение с безсимптомните на 7 години и здрави бе и белодробната функция, представена чрез ФЕО1. Това съвпада с данните от проучвания, които доказват, че децата с персистиращи БО симптоми имат най-ниски функционални белодробни показатели, сравнени с деца с транзиторна и късна симптоматика.⁹

Заклучение

Последствията от прекаран остър бронхиолит в кърмаческа възраст оформят на 7-годишна възраст поне два типа свиреща симптоматика – персистираща и транзиторна. Прилагането на ФЕНО позволява да се открие типа на подлежащо белодробно възпаление. Така след прекаран бронхиолит се разграничават два основни възпалителни фенотипа – еозинофилен и неоеозинофилен. Децата, които след бронхиолит са с персистираща бронхообструктивна симптоматика, са по-често с високи ФЕНО стойности, израз на белодробна еозинофилия и ниски параметри на белодробна функция, характеристика, идентична с тази на бронхиална астма. Колкото по-рано в детството се отчете типът на подлежащо белодробно възпаление, толкова по-своевременно ще бъдат идентифицирани децата, нуждаещи се от специфично лечение. Точните патофизиологични механизми, свързващи бронхиолита и детската астма, предстои да бъдат изяснени.

Литература

1. Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993; 6:1368–70.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.