

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.248-053.2-036.17

---

*Л.М.Огородова, Ю.А.Петровская, Е.М.Камалтынова, Ф.И.Петровский,  
В.П.Пузырев<sup>1</sup>, И.М.Кулманакова, М.Б.Фрейдin<sup>1</sup>, Тадао Еномото<sup>2</sup>*

### **ТЯЖЕЛАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ДЕТЕЙ: ФАКТОРЫ РИСКА, ТЕЧЕНИЕ**

Кафедра факультетской педиатрии Сибирского государственного медицинского университета;  
<sup>1</sup> НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН; <sup>2</sup> Японское Общество Красного Креста,  
Медицинский центр Вакаяма, Департамент оториноларингологии

#### SEVERE BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN: RISK FACTORS AND COURSE

*L.M.Ogorodova, Yu.A.Petrovskaya, E.M.Kamaltynova, F.I.Petrovsky, V.P.Pusyrev,  
I.M.Kulmanakova, M.B.Freidin, Tadao Enomoto*

#### Summary

We examined 60 patients to investigate clinical features of severe bronchial asthma in various aged children.

The typical diagnostic complex including the disease history, clinical and allergy testing, functional and laboratory techniques was used in this work.

The work has demonstrated that a course of the severe bronchial asthma has some peculiarities in different ages. The infants experience the disease exacerbations against an acute respiratory infection background, previous or simultaneous atopic dermatitis, quite often food sensibilization or low effect of  $\beta_2$ -agonists. A significance of triggers, psychological pathology, the disease impact on the quality of life, a risk for development of steroid resistance and asthma complications are enhanced at elder ages.

So, the data obtained allow concluding that the main predictor of the severe bronchial asthma in children is a high atopy index.

#### Резюме

Для изучения клинических особенностей тяжелой бронхиальной астмы (БА) у детей в различные возрастные периоды было обследовано 60 пациентов.

В работе использован общепринятый комплекс, включающий сбор анамнеза, клиническое и аллергологическое обследование, функциональные и лабораторные методы.

Настоящей работой показано, что течение тяжелой БА имеет особенности в различных возрастных группах. Для раннего возраста характерны обострения на фоне ОРЗ, предшествующий или сопутствующий

атопический дерматит, нередко пищевая сенсibilизация, низкая эффективность  $\beta_2$ -агонистов. Для детей старшего возраста отмечается возрастание роли триггерных факторов, наличие психопатологических изменений, значительное влияние заболевания на ежедневное качество жизни, риск развития стероидной резистентности и осложнений БА.

Полученные данные позволяют полагать, что основным предиктором тяжелой БА у детей является высокий индекс атопии.

Бронхиальная астма (БА) является одной из актуальных проблем современной медицины. Согласно современным международным руководствам, выделяют 4 степени тяжести БА у детей [6]. Наиболее сложной и проблематичной во всех аспектах является тяжелая форма этого заболевания. Это связано с существенным влиянием болезни на качество жизни детей, наибольшим риском развития угрожающих жизни состояний и психопатологических изменений [2]. Актуальными являются и проблемы, связанные с подбором адекватного лечения, так как для достижения контроля БА детям с тяжелым течением часто назначают высокие дозы противовоспалительных препаратов, в связи с чем возрастает риск развития побочных эффектов [4,6]. Кроме того, отмечаются особенности течения тяжелой БА в зависимости от возраста, трудности диагностики и лечения у детей раннего возраста [1,2].

В настоящее время нет четких представлений о механизмах формирования тяжелой БА у детей. Большинство авторов считают, что тяжесть заболевания определяется многими факторами (пол, возраст начала БА, отягощенная наследственность, предшествующее лечение, сопутствующие аллергические заболевания), хотя роль некоторых из них оценивается неоднозначно [5,7,8]. По результатам многих исследований тяжесть течения заболевания в детском возрасте влияет на прогноз БА у взрослых [9,10], что, несомненно, доказывает важность изучения тяжелой БА у детей.

Целью работы явились оценка клинических особенностей тяжелой БА в различные возрастные периоды, изучение предикторов и факторов риска развития тяжелой формы болезни.

Обследовано 60 детей, страдающих тяжелой БА, в возрасте от 1 года до 15 лет: 12 человек до 3 лет, 48 человек старше 3 лет. Мы использовали общепринятый комплекс, включающий сбор анамнеза, клиническое и аллергологическое обследование, функциональные и лабораторные методы.

Диагноз тяжелой БА устанавливался согласно соответствию следующим критериям:

- частота типичных дневных симптомов более 1 раза в сутки,
- ночные симптомы более 3 раз в неделю,
- значительное снижение переносимости физических нагрузок,
- показатель  $ОФВ_1$  в период обострения менее 60% от возрастной нормы,
- суточные колебания бронхопроходимости более 30%,
- отсутствие клинико-функциональной ремиссии.

В качестве группы сравнения обследовано 30 детей со среднетяжелым течением БА. Диагноз устанавливали соответствии с критериями EPR2 [8].

Атопическая форма БА была подтверждена положительными результатами кожного аллергологического обследования с бытовыми, эпидермальными и растительными аллергенами, повышенным уровнем общего IgE, наличием диагностического титра аллергенспецифических IgE, данными семейного и личного анамнеза.

Всем больным старше 5 лет проводили исследование ФВД методом компьютерной спирометрии на приборе *MasterScreen* фирмы "*Jaeger*". Наличие бронхиальной гиперреактивности (PC20) устанавливалось с помощью ингаляционного провокационного теста с метахолином в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества [4]. Для ежедневного мониторинга бронхиальной проходимости применялись индивидуальные пикфлоуметры (*mini Wright, Clement-Clarke*) с регистрацией объемной пиковой скорости форсированного выдоха в утренние и вечерние часы.

Уровень IgE, IL-4 в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (IgE — "Вектор", Новосибирск; IL-4 — *ProCon*, Санкт-Петербург, Россия).

Типирование полиморфизмов гена IL-4 осуществляли методом рестриционного анализа ПЦР-продуктов.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью непараметрической статистики с использованием стандартного пакета программ *Statistica*.

Средний возраст детей, имеющих тяжелую БА, составил  $10,8 \pm 1,2$  года.

Среди обследованных преобладали мальчики (60%), что характерно в целом для наследования атопических заболеваний. Все больные находились на инвалидности не менее 2 лет.

Длительность течения астмы к моменту начала наблюдения составила в среднем  $7,5 \pm 0,8$  года. Началом болезни считался возраст возникновения первого эпизода бронхиальной обструкции, который был зарегистрирован у 70% детей до 3 лет, а у каждого второго — до 1 года. Первые приступы удушья у большинства больных (43 человек, 72%) возникли на фоне или после перенесенного ОРЗ, бронхита или пневмонии. Последующие обострения развивались, как правило, внезапно, на фоне полного здоровья и дальнейшего течения заболевания у 72% больных имело постоянный характер. У 5 детей с тяжелой БА в анамнезе был зарегистрирован астматический статус, причем у 2 детей — дважды.

У большого числа больных (41%) первому эпизоду бронхоспазма предшествовало аллергическое поражение кожи в возрасте до 1 года, причем 34% матерей не могли назвать причину появления кожных высыпаний у детей. Практически у всех детей наблюдалось тяжелое поражение кожи в раннем возрасте, а у 6 человек сохранились признаки атопического дерматита (АД) по настоящее время.

Наследственность по атопическим заболеваниям была отягощена у 78% больных, среди них у 46% по БА, причем у 27 человек — по линии матери, у 10 — по линии отца и у 18 — по линии отца и матери одновременно. Полученные данные согласуются с современными представлениями о ведущей роли наследственных факторов в развитии атопических заболеваний.

Анамнестически указали на вероятный причинно-значимый аллерген 63% обследованных, из них 94% назвали в качестве причинно-значимого более одного аллергена. Чаще всего встречалось сочетание аллергенов домашняя пыль — эпидермис животных (54%) и домашняя пыль — плесень (18%), причем последнее сочетание характерно для детей старшего возраста. Роль пищевых аллергенов в большинстве случаев актуальна для детей младшей возрастной группы. Следует отметить, что с возрастом увеличивалась и значимость других триггерных факторов в развитии симптомов заболевания. Большинство исследуемых (68%) старшего возраста указали на 2 и более неаллергические причины развития приступа. Все дети назвали физическую нагрузку, 22% — метеофакторы, 12% — смену места пребывания и 8% указали эмоциональные нагрузки в качестве провоцирующих удушье факторов. В младшей возрастной группе основным провоцирующим фактором являлись рецидивирующие ОРЗ.

Диагноз БА был выставлен в среднем через  $2,5 \pm 0,6$  года после первого эпизода бронхиальной обструкции; тяжелое течение заболевания было диагностировано изначально у 25 (41%) пациентов, у остальных предшествовал диагноз более легкой степени.

Все дети в течение последнего года имели признаки тяжелого течения БА, с ежедневными симптомами и значительным влиянием болезни на качество жизни. Обращения за "скорой помощью" составили в среднем  $3,5 \pm 0,8$  раза на 1 пациента в год, а количество госпитализаций в связи с обострением заболевания на 1 пациента в год было равно  $2,1 \pm 0,6$ . Среди осложнений БА зарегистрировано 2 случая развития легочного сердца (в среднем к 10-му году заболевания при отсутствии адекватного лечения), в одном случае диагноз поставлен в клинике НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, во втором случае диагноз вероятен, но требует дальнейшего подтверждения. Среди других осложнений у 1 больного наблюдались симптомы подкожной эмфиземы в период тяжелого обострения астмы.

Обращает на себя внимание, что в группе детей с тяжелой БА старшего возраста среди личностных особенностей доминируют неустойчивость, эмоцио-

нальная лабильность, эгоцентризм. Страх удушья формирует тревожность, чувство отверженности, подкрепляемые переживаниями своего отличия от сверстников.

В нашем наблюдении 52 (86%) ребенка имели неконтролируемое течение заболевания. Анализируя причины плохого контроля, обнаружено, что основной проблемой является социально-экономическая ситуация в семье — у 40% детей невозможность приобретения необходимых лекарственных препаратов из-за высокой стоимости. Вследствие низкой комплаентности плохой контроль астмы имели 35% детей; не получили адекватной терапии 30% детей (часто по причине недооценки тяжести заболевания врачом); в силу психологических проблем в школе, семье — 15%; имели сопутствующую патологию 15% (синусит, гастроэзофагеальный рефлюкс, психоневрологические заболевания) и у 1 больного, вероятно, необходимый уровень контроля симптомов не был достигнут ввиду развития кортикостероидной резистентности I типа. Такой высокий процент плохого контроля астмы настораживает, особенно в старшей возрастной группе, так как хронически текущее воспаление увеличивает в дальнейшем риск возникновения стероидной резистентности и осложняет прогноз астмы у детей.

Одной из частых причин плохого контроля БА у детей младшего возраста является проблема доставки лекарственных препаратов и необходимость более высоких доз  $\beta_2$ -агонистов (сальбутамола), а, возможно, и ингаляционных кортикостероидов для достижения желаемого эффекта. Объяснением данных отличий являются, в том числе физиологические особенности дыхательных путей у детей младше 5 лет (узость и большее сопротивление бронхов, меньшая эластичность, дефицит коллатеральных каналов) и, возможно, более высокий клиренс препарата [12].

Несмотря на признание атопического механизма, как ведущего в формировании БА у детей [2], у 7 (12%) детей мы не обнаружили четких доказательств атопии (табл.1). Отсутствие признаков атопии было характерно для детей старше 13 лет с признаками неадекватного ответа на кортикостероидную терапию. Заметим, что сомнений в правильности постановки диагноза у этих пациентов не было.

Таблица 1  
Гетерогенность тяжелой БА у детей по признакам атопии

Признак	"Атопическая" (n=53, 88%)	"Неатопическая" (n=7, 12%)
Средний уровень IgE, МЕ/мл	560±21	65±13
Наличие АД в раннем возрасте	65%	0%
Отягощенная наследственность	69%	9%
Сенсибилизация, доказанная САП	100%	0%
PC <sub>20</sub> , мг/мл	2,0±0,4	1,5±0,2

Таблица 2

**Содержание IL-4 и sICAM в сыворотке периферической крови детей, больных БА в зависимости от тяжести**

Показатель	Среднетяжелое течение	Тяжелое течение
IL-4, пг/мл	120,6±26,3	226,8±44,7*
sICAM, пг/мл	213,5±24,8	365,4±59,2*

\*  $p < 0,05$ .

Можно предположить, что полученные результаты связаны с началом ремоделирования бронхиального дерева в этой группе пациентов.

В настоящее время установлено, что одним из основных предикторов тяжелого течения БА является высокий индекс атопии, который во многом определяется генетическими факторами [3,5]. В связи с этим мы изучили полиморфизм генов IL-4 — ключевого цитокина Th<sub>2</sub>-ответа. Известно, что IL-4 индуцирует дифференцировку CD4 Т-лимфоцитов в Th<sub>2</sub>-хелперные клетки и отвечает за переключение синтеза изотипов тяжелых цепей иммуноглобулинов, обеспечивая тем самым образование антител IgE [11]. Была установлена значимая взаимосвязь частот аллелей по локусам G+717C и C-590T с тяжестью течения БА. Исследованные замены G+717C и C-590T локализованы вне кодирующих областей гена IL-4, поэтому их фенотипический эффект может быть связан с изменением уровня экспрессии IL-4. В свою очередь усиление продукции IL-4 является главным стимулом повышения и пролонгирования синтеза IgE у больных с атопическими заболеваниями. Вероятно, частично этим может быть обусловлено более тяжелое течение астмы.

Исследование сывороточной концентрации IL-4 обнаружило наиболее высокий уровень этого цитокина у детей с тяжелым течением БА, что может быть следствием характерного полиморфизма в промоторной области гена IL-4 (табл.2).

Еще одним подтверждением высокой активности воспаления у детей с тяжелым течением БА является высокая концентрация sICAM в сыворотке периферической крови (см. табл.2). Синтез этой важнейшей молекулы межклеточной адгезии, обеспечивающей миграцию клеток в зону воспаления, определяется непосредственным влиянием провоспалительных цитокинов, которые активно образуются при БА [11]. Возможно, активная экспрессия ICAM является причиной большей клеточной пролиферации при тяжелой БА у детей [11].

Доказательством наличия высокого индекса атопии у детей, страдающих тяжелой БА, может служить и обнаруженный у наших пациентов, достоверно более высокий уровень общего IgE. У детей старшей группы и раннего возраста достоверно более высокий уровень IgE наблюдался при тяжелой БА — 563,3 и 452,5 МЕ/мл против 369,5 и 258,3 МЕ/мл при среднетяжелой астме ( $p < 0,05$ ).

**Выводы**

1. Основным предиктором тяжелой бронхиальной астмы (БА) у детей является высокий индекс атопии (сопутствующий или предшествующий атопический дерматит, кандидатные гены, ассоциированные с тяжелой формой БА, высокий уровень IgE, IL-4, бронхиальная астма у матери).
2. Течение тяжелой БА имеет клинические особенности в различных возрастных группах. Для раннего возраста характерны обострения на фоне ОРЗ, предшествующий или сопутствующий атопический дерматит, нередко пищевая сенсibilизация, низкая эффективность  $\beta_2$ -агонистов. Для детей старшего возраста отмечаются возрастание роли триггерных факторов, наличие психопатологических изменений, значительное влияние заболевания на ежедневное качество жизни, риск развития стероидной резистентности и осложнений БА.
3. Причины плохого контроля астмы: социально-экономические проблемы, низкая комплаентность, неадекватная терапия, психологические проблемы в школе и семье, сопутствующая патология, кортикостероидная резистентность.
4. В основе возрастной гетерогенности тяжелой БА лежит эволюция иммунного воспаления и морфологических изменений.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Совместный доклад Национального института сердце, легкие, кровь и Всемирной организации здравоохранения. Пульмонология 1995; 5: 73–77.
2. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики: Национальная программа. М.; 1997.
3. Огородова Л.М., Кобякова О.С., Пузырев В.П. и др. Роль интерлейкина-5 в регуляции воспаления у больных бронхиальной астмой. Аллергология 2000; 3: 29–32.
4. Официальный бюллетень Европейского респираторного общества. Восприимчивость дыхательных путей. Пульмонология 1993; Прил.: 60–86.
5. Фрейдлин М.Б., Кобякова О.С., Огородова Л. М. и др. Наследуемость уровня общего интерлейкина-5 и полиморфизма C-703T гена IL-5 у больных бронхиальной астмой. Бюл. экпер. биол. 2000; Прил. 1: 50–53.
6. Barnes P.J., Pedersen S. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. Am. Rev. Respir. Dis. 1993; 148 (4, pt 2): 1–26.
7. Gerritsen J., Koeter G.H., Postma D.S. et al. Prognosis of asthma from childhood to adulthood. Ibid. 1989; 140: 1325–1330.
8. Guidelines for the diagnosis and management of asthma: expert panel report 2. NIH publication №97-4051, April 1997.
9. Jenkins M.A., Hopper J.L., Bowes G. et al. Factors in childhood as predictors of asthma in adult life. Br. Med. J. 1994; 309: 90–93.
10. Kokkonen J., Linna O. The state of childhood asthma in young adulthood. Eur. Respir. J. 1993; 6: 657–661.
11. Paul W.E., Seder R.A. Lymphocytes response and cytokines. Cell 1994; 76: 241–251.
12. Skoner D.P. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and the delivery of pediatric bronchodilator therapy. J. Allergy Clin. Immunol. 2000; 106: 310–322.

Поступила 11.12.01