

УДК 616.248:575.21-053.2

З.В. Нестеренко

Луганський державний медичний університет

Фенотипические варианты бронхиальной астмы у детей

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, фенотипы, дисплазия соединительной ткани, аллергические риниты, атипично протекающие пневмонии.

Бронхиальная астма (БА) — один из самых распространенных хронических заболеваний органов дыхания в детском возрасте. Распространенность БА по данным официальной статистики составляет 5–10% у детей [1, 4, 6, 8, 9, 14]. Несмотря на многочисленные успешные исследования, диагностические проблемы БА в детском возрасте остаются не решенными. В настоящее время активно обсуждаются вопросы полиэтиологии, особенностей клинического течения БА в зависимости от возраста ребенка, изменений на генном уровне, определяющих реакцию на воздействие неблагоприятных факторов как на респираторную, так и на нейроэндокринно-иммунную системы, основываются на формировании тяжести болезни, ее течения и предусматривают индивидуальный подход к диагностике и лечению БА [3, 6, 8]

Особенно важна ранняя диагностика БА, которая затруднена у детей первых 5 лет жизни в связи с распространенностью бронхиальной обструкции, сопровождающей целый ряд заболеваний (врожденные пороки бронхов и сердца, острые вирусные инфекции, инородные тела трахеи и бронхов, тимомегалии, муковисцидоз, диспластические бронхопатии и др.) на фоне незрелости бронхолегочной ткани и регуляторных систем [1, 4, 6, 8, 14].

Вирусные инфекции и внутриклеточные возбудители являются неотъемлемыми факторами в формировании обострений БА у детей. У многих пациентов БА могут возникнуть в раннем возрасте и персистировать под воздействием неблагоприятных факторов (атопия, отягощенная наследственность, частые острые респираторные заболевания) [1, 4, 8, 10, 12]. БА рассматривают как хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, связанное с их повышенной чувствительностью к средовым факторам и бронхиальной

обструкции. Признаками астмы являются повторяющиеся эпизоды одышки, хрипов, удушья, и кашля.

Астма в детском возрасте имеет многочисленные аспекты механизмов развития и естественного течения заболевания. У детей раннего возраста, в связи с наличием анатомо-физиологических особенностей органов дыхания, «свистящее дыхание» отражает различные состояния с разным риском и прогнозом. Кроме того, БА рассматривают как развивающееся заболевание, формирующееся на фоне созревания нейроэндокринной, иммунной и респираторной систем. Очень важным является влияние взаимоотношений между действием факторов окружающей среды и течением заболевания [1, 6].

Выделяют атопический и неатопический фенотипы БА, что соответствует предыдущей терминологии («intrinsic asthma» и «extrinsic asthma») и часто основываются на наличии или отсутствии атопии у данных пациентов [16]. Атопической БА (АБА) характерна гиперпродукция общего и специфических IgE, связанных с дисбалансом Th2/Th1-цитокинового профиля с усилением продукции Th2-лимфоцитами, снижением продукции цитокинов, вырабатываемых Th1-клетками, усилением продукции лимфоцитами IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 и изменением активности дендритных клеток.

В патогенезе неатопической (не IgE-опосредуемой) БА (НБА) значимы аллергические реакции, связанные с пролиферацией антиген-специфических лимфоцитов и проявляемые гиперчувствительностью замедленного типа на воздействие инфекционных агентов, химических соединений, а в развитии НБА — первичная гиперреактивность бронхов, гастроэзофагеальный рефлюкс.

Ряд исследований [15] демонстрирует общие и различные иммунологические маркеры, лабильность

дыхательных путей, эпидемиологические и клинические особенности астма-фенотипов. Пересматривается и воспалительная концепция патогенеза БА, предусматривающая сочетание атопии, хронического воспаления и гиперреактивности бронхов. В современной литературе обсуждается, что «Астма — это больше чем воспалительное заболевание» и «само по себе воспаление не может полностью объяснить патофизиологию этого комплексного заболевания». Согласно этой концепции, первичным является повреждение эпителия дыхательных путей, в результате не только цитотоксического действия провоспалительных цитокинов эффекторных клеток, обусловленное Th-2 типом иммунного ответа, но и доказанной роли апоптоза, связанного с генетическими механизмами, что и определяет различные фенотипы заболевания, а также взаимосвязь между воспалением и эпителиально-мезенхимальным компонентом в патогенезе персистирующей астмы.

В последние годы появилось много публикаций о высокой популяционной частоте дисплазии соединительной ткани (ДСТ) [2, 5, 7, 13], как о полигенном мультифакториальном состоянии, проявляющемся внешними и внутренними фенотипическими признаками и клинически значимыми диспластикозависимыми нарушениями функций органов и систем [13]. Диагноз ДСТ недифференцированного варианта устанавливался согласно общепринятым критериям (не менее шести малых внешних и/или висцеральных признаков ДСТ): стигмы дизэмбриогенеза, синдром гипермобильности суставов, деформация грудной клетки, гиперэластичность кожи, грыжи, аномалия зрения, пролапс сердечных клапанов, наличие ложных сердечных хорд, аномальное их расположение, аритмии, дискинезия желчевыводящих путей, аномалии желчного пузыря, дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс, долихосигма, гастроптоз, нефроптоз [5].

Очень высокая распространенность единичных внешних фенотипических признаков — у 94% лиц молодого возраста [5]. Часто встречающиеся диспластические фенотипы близки по своим проявлениям к моногенным заболеваниям (синдрому Элерса — Данло, синдрому Марфана), но клинические симптомы при этих состояниях менее значимы. Эти диспластические фенотипы объединены в группу недифференцированных ДСТ (НДСТ) [2, 5]. На фоне НДСТ изменили свое течение многие болезни.

ДСТ приводит к существенным морфологическим и функциональным изменениям органов дыхания: образование воздушных кист в легких, бронхоэктазов, раннее появление эмфиземы, возникновение рецидивирующего пневмоторакса, пневмофиброза. Врожденный морфологический дефект хрящевого и соединительнотканного каркаса трахеи и бронхов («размягчение») приводит к повышенной их подвижности, возникновению бронхоэктазов, трахеобронхальной дискинезии с высокой частотой развития бронхоспазма периферических бронхов и формированию бронхообструктивного синдрома [2, 7].

Согласно данным, приведенным в литературе, при ДСТ часто отмечается повышение артериального давления в малом круге кровообращения (МКК). Диспластикозависимые изменения в бронхолегочной системе у детей с БА на фоне ДСТ, деформация грудной клетки, ведут к повышению давления в системе МКК. Эти изменения увеличивают нагрузки на правые отделы сердца, что сопровождается соответствующими клиническими симптомами, повышением давления в МКК. Определенное значение на показатели гемодинамики в МКК оказывает вегетососудистая дистония (одно из проявлений ДСТ).

Цель исследования — изучение клинических особенностей БА у детей для определения возможных фенотипических вариантов.

Материал и методы исследования

Под наблюдением в областной детской клинической больнице в течение 5 лет находилось 132 пациента с БА в возрасте 1–18 лет. Группа детей 1–3 лет (условно обозначенная как 1 группа) составила 24,2%; 3–7 лет (2 группа) — 27,3%; 7–12 лет (3 группа) — 25%; 12–15 лет (4 группа) — 12,9%; старше 15 лет (5 группа) — 10,6%. У больных 1-й группы диагноз БА был установлен согласно современным диагностическим протоколам. Тяжелое течение БА определено при первичном осмотре как легкое персистирующее течение у 15,2% больных; у остальных 84,2% — как среднетяжелое. У 3,8% пациентов отмечали проявления НБА: 6,1% — в 3 группе; 17,6% — в 4 группе; у остальных наблюдаемых детей (96,2%) выявляли симптомы АБА. Было проведено необходимое лабораторное (гемограмма, урограмма, бактериальный посев мокроты на флору и чувствительность к антибиотикам, иммуноферментный анализ (ИФА) с определением титра антител к внутриклеточным возбудителям, цитомегаловирусам, полимеразная цепная реакция (ПЦР)), инструментальное обследование (рентгенография органов грудной клетки, компьютерная томография, электрокардиография (ЭКГ), ЭХО-КГ, реопульмонография, спирография).

Результаты исследования и их обсуждение

У детей с легким персистирующим течением отмечена тесная связь БА с атипично протекающими пневмониями (АПП), особенно в 1–2-й группах (35 и 30% соответственно). У пациентов 1-й и 2-й группах со среднетяжелым персистирующим течением связь обострений БА на фоне АПП еще более выражена (44 и 38,5% соответственно). Диагноз АПП был установлен согласно современным требованиям (на основании клинико-рентгенологических признаков серологического исследования с определением титра специфических антител в сыворотке крови методом ИФА, ПЦР) у 49,7% больных.

Клинические симптомы в период обострения БА на фоне АПП характеризовались длительностью респираторных проявлений (в т. ч. бронхообструкции): $5,5 \pm 2,3$ дня у детей с БА без АПП; $11,5 \pm 2$ дня у пациентов с БА и АПП, наличием интоксикации, физикальными изменениями в легких, характерными для пневмонии. Этиология АПП представлена, в основном, внутриклеточными возбудителями и

цитомегаловирусом: микоплазма — в 52,2%; микоплазменная инфекция сочетанно с цитомегаловирусной — в 28,4%; в 8,9% — сочетанно с хламидийной и микоплазменной инфекциями; в 9% — хламидийная инфекция; в 1,5% — токсоплазма.

Во 2–5-й группах детей с БА в 16,7% выявлен аллергический ринит (АР): (9,1, 27,2; 22,7 и 41%, соответственно). Течение БА у больных с АР в 72,7% случаев было с продолжительными симптомами бронхиальной обструкции: $5,5 \pm 2,3$ дня у больных с БА без АПП и АР; $7,7 \pm 2,7$ дня с БА и АР без АПП.

У 97% детей отмечали фенотипические признаки НДСТ — наличие внешних фенотипических признаков (черепно-лицевой дисморфизм, сколиоз, плоскостопие, деформация грудной клетки, снижение мышечного тонуса, пахово-мошоночные, пупочные грыжи, гиперэластичность кожи, гипермобильность суставов, стрии и др) и внутренних (пролапс сердечных клапанов, нарушение сердечного ритма, артериальная гипотония, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; дискинезия желчевыведительной системы, аномалии строения и расположения желчного пузыря, дисметаболические нефропатии, аномалии чашечно-лоханочной системы). У 3% больных наблюдалась повышенная диспластическая стигматизация. Вовлечение 5–7 систем (дыхательной, костно-суставной, кожи, мышечной, пищеварительной, сердечно-сосудистой, мочевыведительной, органов зрения) при НДСТ отмечено у 57,6% детей с БА.

У 34,1% детей с БА была установлена легочная гипертензия (ЛГ); у 44,4% из них диагностирован пневмофиброз (ПФ). У 24% больных БА и АПП с проявлениями ЛГ и ПФ, на рентгенограмме органов грудной клетки и при проведении компьютерной томографии, отмечены воздушные буллы, из них у 12% детей наблюдали симптомы полисерозитов, а у 8% развился спонтанный пневмоторакс (СПТ). Формирование осложнений выявлено у больных с проявлениями НДСТ в 5–7 органах и системах.

В результатах проведенных исследований показано, что БА — комплексное заболевание, включающее различные фенотипы с развитием отличительных между собой клинических форм: в зависимости от возраста, этиологии, генетических изменений, основываясь на формировании тяжести симптомов астмы, ее течения, прогноза. Высокая частота НДСТ, вероятно, обуславливает быстрое формирование осложнений (ЛГ, ПФ, воздушные буллы, полисерозит, СПТ), представляющих угрозу здоровью и жизни пациентов, что требует пристального изучения. Таким образом, необходимость наблюдения за пациентами с БА заключается в профилактике риска появления симптомов в различном возрасте, а также оценки прогноза, ассоциированного с фенотипами астмы и формированием ответной реакции на лечение. Лабильность функции дыхательной системы, эпидемиологические (ассоциация с инфекционными агентами) и клинические особенности течения астма — фенотипов (в т. ч. влияние НДСТ) у детей определяют необходимость дифференцированного подхода к лечению таких больных.

Выводы

1. Пятилетнее наблюдение за детьми разных возрастов с БА выявило тесную связь с НДСТ.
2. У детей младших возрастных групп обострение БА в значительной степени обусловлено инфекцией (внутриклеточными возбудителями, цитомегаловирусом).
3. У пациентов старших возрастных групп отмечена высокая частота АР, усугубляющих тяжесть респираторных симптомов БА.
4. БА на фоне АПП у больных с НДСТ (вовлечение 5–7 органов и систем) имеет более тяжелое течение с формированием осложнений (ЛГ, ПФ, воздушные буллы, полисерозиты, СПТ).
5. Целесообразно рассматривать БА, ассоциированную с аллергическим ринитом, с АПП, с НДСТ, среди фенотипических вариантов БА у детей.

Литература

1. Балаболкин, И. И. Бронхиальная астма у детей [Текст] / И. И. Балаболкин. — М.: Медицина, 2003. — 319 с.
2. Кадурина, Т. И. Дисплазия соединительной ткани [Текст] / Под ред. Т. И. Кадуриной, В. Н. Горбуновой. — СПб.: Элби, 2009. — 714 с.
3. Кухтинова, Н. В. Фенотип неатопической астмы у детей [Текст] / Н. В. Кухтина, Е. Г. Кондюрина, С. М. Гавалов, М. Д. Лентце // Сборник трудов XIX Национального конгресса по болезням органов дыхания. — М., 2009, С. 71.
4. Ласица, О. И. Бронхиальная астма в практике семейного врача [Текст] / Под ред. О. И. Ласицы, Т. С. Ласицы — К.: ЗАО «Атлант UMS», 2001. — 263 с.
5. Наследственные нарушения структуры и функции соединительной ткани Российские национальные рекомендации [Текст] / Под ред. Э. В. Земцовского — М., 2009. — 66 с.
6. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» 3-е изд., исправленное и дополненное [Текст]. — М.: Издательский дом «Атмосфера», 2008. — 108 с.
7. Нестеренко, З. В. Феномен дисплазии соединительной ткани [Текст] / З. В. Нестеренко // Український медичний альманах. — 2008. — № 4. — С. 105-109.
8. Охотникова, Е. Н. Новые предложения GINA-2006 по диагностике и лечению бронхиальной астмы у детей [Текст] / Е. Н. Охотникова, К. В. Меллина, Е. И. Усова // Астма та алергія. — 2007. — № 2. — С. 145.
9. Чучалин, А. Г. Бронхиальная астма [Текст] / А. Г. Чучалин. — М.: Издательский дом «Русский врач», 2001. — 142 с.
10. Чучалин, А. Г. Пневмония [Текст] / А. Г. Чучалин, А. И. Синопальников., Л. С. Страчунский. — М.: Мед. информ. Агентство, 2006. — 462 с.
11. Шахназарова, М. Д. Поражение бронхолегочной системы при моногенных заболеваниях соединительной ткани [Текст] / М. Д. Шахназарова, Н. Н. Розина // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. — 2004. — № 4. — Т. 49. — С. 11-13.
12. Юлиш, Е. И. Принципы диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей на фоне различного течения респираторного хламидиоза [Текст] / Е. И. Юлиш, Г. С. Гадеева, А. Г. Степанова // Современная педиатрия. — 2006. — № 3. — С. 52-55.
13. Яковлев, В. М., Нечаева, Г. И., Викторова, И. А. Взгляд клинициста на проблему дисплазии соединительной ткани. Классификационная концепция [Текст] / В. М. Яковлев, Г. И. Нечаева, И. А. Викторова. Материалы симпозиума. — Омск, 2002. — С. 3-10.
14. Яшина, Л. О. Важливі питання діагностики і терапії бронхіальної астми [Текст] / Л. О. Яшина // Нова медицина. — 2003. — № 1 (6). — С. 10-17.
15. Claudia, E. Phenotype specific treatment of obstructive airways disease in infancy and childhood: new recommendation of the Swiss Paediatric Pulmonology Group / E. Claudia // Swiss Med Wkly. — 2005. — Vol. 135. — P. 95-100.
16. Collen, F. Kelley Asthma Phenotypes, Risk Factors, and Measure of Severity in National Sample of US Children / F. Kelley Collen, M. Mannino David, David M. Savage-Brown, Holguin Fernando // Pediatrics. — 2005. — Vol. 115, № 3. — P. 726-731.

**ФЕНОТИПІЧНІ ВАРІАНТИ
БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ****З.В. Нестеренко**

У статті наведені сучасні дані нової концепції етіології, особливості клінічних симптомів та формування ускладнень бронхіальної астми (БА) у дітей. Виявлений зв'язок між проявами дисплазії сполучної тканини та тяжкістю перебігу БА, вікові особливості перебігу БА, зв'язок з атипово перебігаючими пневмоніями, симптомами алергічного риніту, що посилюють прояви бронхіальної обструкції, дозволяють розглядати БА як хворобу з різними фенотипічними варіантами.

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, фенотипи, дисплазія сполучної тканини, алергічні риніти, атипові пневмонії.

**ASTHMA PHENOTYPES
IN CHILDREN****Z.V. Nesterenko**

Summary. Recent data on new conception of etiology, clinical peculiarities and forming of asthma complications in children are presented. Revealed connection between manifestation of connective tissue disorders and asthma severity, age-related asthma peculiarities, connection with atypical pneumonia, allergic rhinitis symptoms, which worsen bronchial obstruction signs — allow to consider asthma to be the disease with different phenotypes.

Key words: asthma, children, phenotypes, connective tissue disorders, allergic rhinitis, atypical pneumonia.