

УДК 616.248-053.2

**З. В. Нестеренко**

ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

# Особенности современного клинического течения бронхиальной астмы у детей: результаты пятилетнего мониторинга

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, аллергический ринит, дети, пневмонии, ингаляционные глюкокортикоиды, пневмофиброз, легочная гипертензия.

## Актуальность проблемы

Диагностические и терапевтические проблемы бронхиальной астмы (БА), в том числе БА у детей, полностью не решены [1, 4, 6, 8, 10, 14]. БА детского возраста принципиально отличается от БА взрослых, в разные возрастные периоды имеют место свои клинические особенности. БА у детей рассматривают как развивающееся заболевание, которое формируется на фоне созревания нейро-эндокринно-иммунной и респираторной систем. В связи с этим специалистами выделены различные фенотипические варианты БА, при которых отмечаются не только клинические варианты симптомов болезни, но и разный ответ на лечение [1, 4, 6, 8]. Фенотипы БА у детей определяются: возрастом, генетическими факторами (гены атопии, бронхиальной гиперреактивности, эозинофильного воспаления), морфологическими особенностями (взаимосвязь между воспалением и эпителиально-мезенхимальным компонентом) [6, 8]. Л. В. Bachaieг выделил среди фенотипических вариантов детской астмы следующие: вирусиндуцированный; индуцированный физической нагрузкой, а также аллерген-индуцированный и неопределенный варианты БА [6].

У детей первых пяти лет жизни, как правило, БА длительно не распознается. Это связано с распространенностью бронхиальной обструкции, сопровождающей целый ряд заболеваний (врожденные пороки бронхов, острые вирусные инфекции, врожденные пороки сердца, инородные тела трахеи и бронхов, тимомегалии, муковисцидоз, диспластические бронхопатии и др.) на фоне незрелости бронхолегочной ткани и регуляторных систем. Назначается неадекватная терапия, приводящая к формированию тяжелых осложнений, инвалидизации [1, 4, 6, 8].

Несомненной является роль вирусных инфекций, внутриклеточных возбудителей в формировании

обострений БА у детей. У многих пациентов БА может начаться в раннем возрасте и рецидивировать под воздействием неблагоприятных факторов (атопия, отягощенная наследственность, частые острые респираторные заболевания – ОРЗ) [1, 6, 8, 12].

Особое значение имеет длительное мониторирование состояния ребенка с БА, комплаентные отношения между врачом и пациентом с формированием приверженности больного к проводимой терапии [6, 14].

**Цель исследования** – изучить особенности клинического течения БА у детей, наблюдаемых в течение пяти лет.

## Материалы и методы

В течение 5 лет под наблюдением находился 321 пациент с БА в возрасте от 1 года до 18 лет. По возрасту больные были разделены на 5 групп: группа 1 – дети первого года жизни; группа 2 – от года до 3 лет; группа 3 – от 3 до 7 лет; группа 4 – от 8 до 15 лет; группа 5 – подростки старше 15 лет. Диагноз БА установлен после обследования согласно принятому протоколу с использованием клинико-anamnestических данных, лабораторного (гемограмма, уровень IgG, при подозрении на наличие инфекционного процесса – иммуноферментный анализ [ИФА] с определением уровня антител к внутриклеточным возбудителям – микоплазме, хламидиям; полимеразная цепная реакция – ПЦР); а также инструментального обследования: рентгенография органов грудной клетки, реопульмонография, спирография, компьютерная томография.

Внешние и внутренние фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани (ДСТ) имели 296 (92,3 %) детей. Диагноз ДСТ устанавливался согласно принятым Национальным критериям [2, 3, 5]. Изучался генеалогический анамнез, проводилось объективное обследование,

© З. В. Нестеренко, 2011

при котором выявлялось не менее 6 внешних и/или висцеральных критериев ДСТ. Учитывались результаты лабораторного исследования, подтверждающие нарушение метаболизма соединительной ткани: определялся уровень гидроксипролина в биологических жидкостях (крови и моче), который служит маркером процессов деструкции коллагена, а также уровень магния в эритроцитах (значительно снижен при ДСТ).

Из инструментальных методов исследования использовались: электрокардиография (ЭКГ), доплерэхокардиография (ДЭхоКГ); холтеровское мониторирование – в связи с частым вовлечением сердечно-сосудистой системы в патологический процесс при ДСТ; а также ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости.

После установления диагноза была назначена базисная терапия, включавшая ингаляционные глюкокортикоиды (ИГК), антагонисты лейкотриеновых рецепторов, а также симптоматическая терапия с проведением образовательных занятий с пациентами и их родителями. При обострении БА на фоне инфицирования внутриклеточными возбудителями использовались макролиды.

При отсутствии эффекта от монотерапии ИГК у детей старше 4 лет назначалась комбинированная терапия (ИГК +  $\beta_2$ -агонисты пролонгированного действия – БАПД). При отсутствии эффекта от монотерапии ИГК у детей старше 4 лет назначалась комбинированная терапия (ИГК + БАПД). У детей с выявлением сопутствующей патологии, осложнений проводилось необходимое обследование, лечение. В случае обострения БА устанавливалась причина, повторялся курс контролирующей и симптоматической терапии.

Клиническое наблюдение за состоянием ребенка, осмотр и наблюдение специалистами, лабораторные и инструментальные исследования, коррекция лечения проводились индивидуально в зависимости от динамики и характера проявления клинических симптомов, степени контроля БА. При достижении контроля заболевания доза ИГК снижалась до полной отмены, и больной в течение года получал поддерживающую терапию ИГК [8].

### Результаты и их обсуждение

Самой многочисленной из пяти возрастных групп была группа 2 – 93 (29 %) человека, незначительно меньше – группы 3 и 5 (73 [22,7 %], 66 [20,5 %] соответственно), в 2,3 раза меньше 1 группа – 41 (12,8 %) ребенок; в 2 раза меньше – группа 4 – 48 (15 %) лиц.

После первичного осмотра легкое персистирующее течение БА было выявлено у 62 (19,3 %) пациентов; достоверно чаще ( $p \leq 0,001$ ) – среднетяжелое персистирующее течение у 259 (80,7 %) человек. Длительность наблюдения у 225 (70,1 %) пациентов – один год, 96 (29,9 %) больных наблюдались 5 лет.

Фенотипические признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) имели 92,3 % детей: 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 фенотипических признаков НДСТ (пролапс сердечных клапанов, нарушение сердечного ритма, артериальная гипотония, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дискинезия желчевыделительной системы, аномалии строения и расположения желчного пузыря, дисметаболические нефропатии, аномалии чашечно-лоханочной системы). У 12 (3,7 %) больных отмечена повышенная диспластическая стигматизация.

ДСТ по данным многочисленных исследователей [2, 3, 5, 7, 9, 11, 13] 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 подвижности трахеи и бронхов, возникновению бронхоэктазов, трахеобронхиальной дискинезии с высокой частотой развития бронхоспазма периферических бронхов и формированию бронхообструктивного синдрома (БОС) [3, 7]. При ДСТ часто отмечается повышение артериального давления в малом круге кровообращения. Изменения в бронхолегочной системе у детей с БА на фоне ДСТ с деформацией грудной клетки ведут к повышению давления в системе малого круга кровообращения (МКК). Эти изменения увеличивают нагрузки на правые отделы сердца, что сопровождается соответствующими клиническими симптомами, повышением давления в МКК [3, 7, 9]. Определенное значение на показатели гемодинамики в МКК оказывает вегетативная дисфункция (одно из проявлений ДСТ).

В результате наблюдения выявлено, что у 83 (25,6 %) пациентов обострение БА протекало на фоне внутрибольничной пневмонии (ВП), вызванной внутриклеточной флорой. Следует отметить, что в группе 1 проявления пневмонии имели место у 27 (65,9 %) больных; в группе 2 – у 38 (40,9 %), что в 1,6 раза реже. В 4 раза реже отмечалось обострение БА на фоне ВП в группе 3 в сравнении с группой 1 (16,4 % и 65,9 % соответственно). Достоверно реже ( $p \leq 0,001$ ) диагностирована ВП у детей с обострением БА в группах 4 и 5 в сравнении с группой 1 (2,1 % и 7,6 % соответственно). Рецидивы ВП выявлены у 24 (28,9 %) пациентов, имеющих клинические симптомы обострения БА.

Клинические проявления в период обострения БА на фоне ВП характеризовались длительностью респираторных симптомов (в том числе бронхообструкции) – ( $5,5 \pm 2,3$ ) дня у детей с БА без ВП; ( $11,5 \pm 2$ ) дня у пациентов с БА и ВП, наличием интоксикации, физикальными изменениями в легких, характерными для пневмонии, характерными рентгенологическими проявлениями, определением диагностически значимого титра антител к внутриклеточным возбудителям (ИФА), ПЦР. Этиология ВП представлена, в основном, внутриклеточными возбудителями и цитомегаловирусом: микоплазменная инфекция была выявлена у 67 (81,9 %) пациентов;

цитомегаловирусная – у 48 (57,8 %); в 66,7 % случаев – сочетание цитомегаловирусной инфекции с микоплазменной; хламидийная – у 35 (42,2 %) больных. Чаще отмечена ассоциация возбудителей, моноинфекция имела место лишь у 18 (21,8 %) больных.

Таким образом, более часто ВП, вызванная внутриклеточной флорой, отмечена у детей раннего возраста (группы 1 и 2) с обострением БА. Клинические симптомы БА на фоне ВП, вызванной внутриклеточными возбудителями, протекали с интоксикационным синдромом, длительными респираторными (в том числе обструктивными) симптомами и характерной для пневмонии физикальной, рентгенологической симптоматикой. У 78,2 % больных ВП вызвана ассоциацией возбудителей.

У 43 (13,4 %) детей с обострением БА был диагностирован аллергический ринит (АР). В основном, пациенты с АР были из возрастных групп 4 и 5 (18,8 % и 31,8 % соответственно). В группе 1 АР не был диагностирован ни в одном случае. Течение БА на фоне АР характеризовалась торпидностью бронхиальной обструкции –  $(7,2 \pm 4,1)$  дня.

Длительность наблюдения у 225 (70,1 %) больных составила 1 год. У всех этих пациентов (больными выполнялись все основные правила проведения терапии БА) был достигнут контроль БА, далее наблюдение проводилось в амбулаторных условиях по месту жительства.

У 52 из 96 (54,2 %) пациентов с длительностью мониторинга более года контроль БА был достигнут в течение 2 лет; у 44 (45,8 %) больных – в течение 3–5 лет. Ремиссию БА 2 года и более имели 29 из 44 (66 %) детей, наблюдавшихся более трех лет. У 15 (34 %) больных был достигнут частичный контроль БА.

Основной причиной длительного достижения ремиссии БА были рецидивы ВП, обострения АР, технически неверно выполняемые ингаляции глюкокортикоидов (отсутствие спейсера, забывчивость пациентов, родителей; нарушение гипоаллергенного режима, несвоевременные посещения аллерголога); выраженные проявления ДСТ с вовлечением 5 и более систем организма (костно-суставной, кожно-мышечной, сердечно-сосудистой, гастроинтестинальной, мочевыделительной, органов зрения). Три пациента из 15 (20 %), не достигших контроля БА, имели признаки ДСТ с поражением 6 систем; а 12 (80 %) – 5 систем. Важной причиной длительного введения пациентов в ремиссию БА являлось формирование осложнений: легочной гипертензии (ЛГ) у 36 (37,5 %) больных; у 17 (47,2 %) из них – пневмофиброза (ПФ). У 7 (41,2 %) пациентов с ЛГ и ПФ диагностированы легочные буллы.

**Анализ полученных данных** подтверждает тесную связь БА у детей с ДСТ. Наличие в 92,3 % случаев проявлений ДСТ у детей с БА объясняет быстрое формирование осложнений на фоне частых обострений: ЛГ, ПФ, буллы, о чем отмечено в ряде работ исследователей, изучающих связь ДСТ с изменением функции органов и систем [2, 3, 5, 7, 11].

У 25,6 % пациентов обострения БА были связаны с ВП, вызванной внутриклеточной инфекцией, полиэтиологичной в 72,8 % случаев. Клиническое течение БА

у детей с ВП было более тяжелым: с интоксикационным синдромом, длительной бронхиальной обструкцией, что подтверждают исследования ряда авторов [7, 10, 12].

Рецидивы БА у детей старших возрастных групп (4 и 5) в 13,4 % случаев протекали на фоне АР, что вызвало более длительное течение бронхиальной обструкции.

Ремиссия БА при регулярном применении контролирующей терапии была достигнута в течение 1 года наблюдения у 70,1 % детей. В течение 2 лет стойкая ремиссия заболевания получена у 54,2 % детей. Более длительный период достижения контроля БА связан с обострением ВП, АР, нерегулярным использованием ИГК.

Результаты проведенных исследований показали, что БА – комплексное заболевание, включающее различные варианты течения с развитием отличительных между собой клинических форм: в зависимости от возраста, генетических изменений, что лежат в основе формирования тяжести симптомов астмы, ее течения, прогноза. Высокая частота ДСТ, вероятно, обуславливает быстрое формирование осложнений (ЛГ, ПФ, воздушных булл), представляющих угрозу здоровью пациентов.

Таким образом, регулярное наблюдение за пациентами с БА необходимо для оценки симптомов в разные периоды болезни, прогноза, ассоциированного с различными вариантами течения БА, выявления осложнений, коррекции терапии, улучшения качества жизни больных. Лабильность функции дыхательной системы у детей, эпидемиологические (ассоциация с инфекционными агентами, с воздействием аллергенов) и клинические особенности течения БА (в том числе влияние ДСТ) определяют необходимость дифференцированного подхода в наблюдении и лечении таких больных.

## Выводы

1. Установлена тесная связь обострений БА у детей с ВП и АР.
2. У большей части пациентов (70,1 %) удалось достичь контроля в течение одного года наблюдения на фоне регулярного получения контролирующей терапии.
3. У 37,5 % пациентов с частично контролируемым течением БА на протяжении 3–5 лет выявлено формирование осложнений (ЛГ, ПФ, легочные буллы).
4. Целесообразно рассматривать БА, ассоциированную с ВП, АР, ДСТ, как фенотипические варианты БА, предполагающие расширение объема контролирующей терапии.
5. Высокая частота проявлений ДСТ у детей с БА, раннее формирование осложнений на фоне ДСТ вызывает необходимость дальнейшего изучения этой связи.

## Литература

1. Балаболкин, И. И. Бронхиальная астма у детей [Текст] / И. И. Балаболкин. – М. : Медицина, 2003. – 319 с.
2. Евтушенко, С. К. Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии [Текст] / С. К. Евтушенко, Е. В. Лисовский, О. С. Евтушенко. – Донецк, 2009. – 361 с.
3. Кадурина, Т. И. Дисплазия соединительной ткани [Текст] / Под ред. Т. И. Кадуриной, В. Н. Горбуновой. – СПб. : Элби, 2009. – 714 с.

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. : ИД «Атмосфера», 2008. – 108 с.

7. Нестеренко, З. В. Феномен дисплазии соединительной ткани [Текст] / З. В. Нестеренко // Укр. мед. 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. Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы [Текст] / Под ред. С. Ф. Гнусаева, Т. И. Кадуриной, А. Н. Семячкиной. – М., 2010. – 482 с.

10. Чучалин, А. Г. Бронхиальная астма [Текст] / А. Г. Чучалин. – М. : ИД «Русский врач», 2001. – 142 с.

11. Чучалин, А. Г. Пневмония [Текст] / А. Г. Чучалин, А. И. Синопальников, Л. С. Страчунский. – М. : Мед. информ. агентство, 2006. – 462 с.

12. Шахназарова, М. Д. Поражение бронхолегочной системы при моногенных заболеваниях соединительной ткани [Текст] / М. Д. Шахназарова, Н. Н. Розина // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2004. – Т. 49, № 4. – С. 11–12.

13. Юлиш, Е. И. Принципы диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей на фоне различного течения респираторного хламидиоза [Текст] / Е. И. Юлиш, Г. С. Гадецкая,

А. Г. Степанова // Современная педиатрия. – 2006. – № 3. – С. 52–55.

14. Яковлев, В. М. 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.

15. Яшина, Л. О. Важливі питання діагностики і терапії бронхіальної астми [Текст] / Л. О. Яшина // Нова медицина. – 2003. – № 1 (6). – С. 10–17.

#### ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ: РЕЗУЛЬТАТИ П'ЯТИРІЧНОГО МОНІТОРИНГУ

З. В. Нестеренко

**Резюме.** Викладено результати п'ятирічних власних спостережень дітей з бронхіальною астмою, вивчення особливостей клінічного перебігу, формування ускладнень, ефективності терапії бронхіальної астми у дітей.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, алергічний риніт, діти, пневмонії, інгаляційні глюкокортикоїди, пневмофіброз, легенева гіпертензія.

#### CLINICAL FEATURES OF ASTHMA IN CHILDREN: RESULTS OF A FIVE-YEAR MONITORING

Z. Nesterenko

**Summary.** The article presents the author's study of peculiarities of clinical course of childhood asthma, development of complications and modern therapy's effectiveness in paediatric asthma.

**Key words:** asthma, allergic rhinitis, children, pneumonia, inhaled glucocorticoids, pulmonary fibrosis, pulmonary hypertension.