

УДК 616.248:616-053.4

Т. Р. Уманець

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

Фенотипи формування бронхіальної астми у дітей дошкільного віку

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, фенотипи, фактори ризику.

Бронхіальна астма (БА) у дітей залишається актуальною медико-соціальною проблемою. За даними епідеміологічних досліджень її поширеність у світі серед дорослих становить від 1 до 18 %, а серед дитячого населення – від 5 до 10 % [1–4, 10, 11]. Згідно з показниками офіційної статистики МОЗ України за 2010 рік поширеність БА серед дітей дорівнює 0,59 %, що у 10 разів менше за світові дані [1]. Це свідчить, перш за все, про проблему гіподіагностики цього захворювання в нашій країні.

Несвоєчасна верифікація діагнозу БА у дітей в подальшому визначає несприятливий прогноз її перебігу з формуванням тяжких форм захворювання та ранню інвалідизацію.

Складність діагностики БА, особливо у дітей раннього віку, зумовлена відсутністю надійних монопредикторів розвитку, мультифакторністю захворювання та особливостями її перебігу.

БА у дітей формується в усіх вікових періодах, однак її дебют частіше відмічається в ранньому віці і в 50–80 % випадків – у дітей віком до 5 років. Саме цей віковий період є найважчим у верифікації діагнозу БА. З одного боку, розвитку бронхіальної обструкції сприяють анатомо-фізіологічні особливості респіраторного тракту, серед яких найбільш важливими є вузькість дихальних шляхів, перевага вазосекреторного компонента в розвитку запального процесу; з іншого – багато патологічних станів та захворювань, що супроводжуються синдромом бронхообструкції, кашлем, свистячим диханням, у дітей раннього віку ускладнюють диференційну діагностику БА у даній віковій групі [5–8].

Зважаючи на те, що «wheezing» (свистяче дихання) є гетерогенним та відображає різні обструктивні стани у дітей з різним ризиком та прогнозами, в теперішній час виділяють чотири «wheezing-фенотипи»: транзитний, персистуючий, неатопічний «wheezing», тяжка інтермітуюча обструкція [2, 10, 11].

Транзитний «wheezing» спостерігається в перші три роки життя, що частіше пов'язано з низькими показниками легеневої функції при народженні та впливом тютюнокуріння батьків. Крім того, у більшості дітей наявність «wheezing» до 6-річного віку може свідчити про малий діаметр дихальних шляхів або бути індикатором «надмірної запальної відповіді» на інфекційний чинник (інфекція індукує більш інтенсивне запалення порівняно з дією алергенів) [12].

Неатопічна бронхіальна обструкція/«wheezing» (або персистуючий ранній початок «wheezing») характеризується астматичними симптомами, що асоційовані з гострою респіраторною вірусною інфекцією (ГРВІ) і відсутні поза їх епізодами. Даний «wheezing-фенотип» спостерігаються у дітей, які не мають ознак atopії, в тому числі сімейного анамнезу atopії. Етіологічним чинником свистячих хрипів у дітей до 2 років частіше є респіраторно-синцитіальний вірус.

Персистуючий «wheezing»/астма (або пізній початок «wheezing»/астма). Ці діти мають астматичні симптоми, що персистують протягом цього періоду дитинства та поєднуються з такими ознаками:

- клінічні прояви atopії (екзема, алергічний риніт – АР, кон'юнктивіт, харчова алергія – ХА), еозінофілія та/або підвищений рівень загального IgE у крові;
- IgE-опосередкована сенсibilізація до харчових алергенів у перші роки життя та до інгаляційних алергенів у більш старшому віці (при високому рівні експозиції побутових алергенів в домашніх умовах);
- наявність БА у батьків.

Тяжка інтермітуюча обструкція характеризується рідкими симптомами, які поєднуються з мінімальною захворюваністю в періоди між респіраторними захворюваннями та характерними проявами atopії.

Частота рецидивів «wheezing» найбільша у дітей першого року життя. Однак перші симптоми з'являються

в неонатальний період, що поєднується з недостатнім приростом маси тіла; хрипи, пов'язані з блювотою, ознаками вогнищевго ураження легень або серцево-судинної патології, вказують на альтернативний діагноз і вимагають додаткового обстеження.

Приблизно 40 % дітей раннього віку мають, як мінімум, один епізод астматичних симптомів (свистючі хрипи, кашель або диспное), але лише у 30 % дітей дошкільного віку з рецидивним бронхообструктивним синдромом формується БА у шкільному віці [12, 13].

З клінічного погляду дуже важливим є відокремлення дітей з «wheezing-синдромом», що становлять групу ризику з формування БА.

Згідно з даними сучасних епідеміологічних досліджень та міжнародними регламентуючими документами (GINA, 2011) не існує валідних діагностичних критеріїв для верифікації БА у дітей раннього віку, і діагностика захворювання базується лише на клінічних ознаках. Такі симптоми, як частий «wheezing» (більше 1 разу на місяць); кашель або свистючі хрипи, що пов'язані з активністю дитини; нічний кашель, не пов'язаний з ГРВІ; відсутність сезонності «wheezing» та збереження симптомів після трирічного віку, вказують на високу вірогідність БА у дітей [10]. Крім того, пропонується застосовувати так званий індекс ризику БА — asthma predictive index (API), який включає великі та малі фактори. Їх поєднання з певною вірогідністю визначає ризик формування захворювання у дітей [7, 8, 10].

Критерії API:

- три епізоди «wheezing» і більше у дітей віком до 3 років;
- наявність одного з великих факторів ризику:
 - БА у батьків;
 - atopічний дерматит;
 - сенсibilізація до не менш ніж одного аероалергену*;

або

- наявність двох з малих факторів ризику:
 - AP (або ХА*);
 - ≥ 4 % еозинофілів у периферичній крові;
 - «wheezing» без наявності ГРВІ.

Проведені дослідження демонструють, що діти до 3 років з позитивним API індексом мають 77 % шанс формування БА у віці 6–13 років. Відповідно, лише у < 3 % дітей з негативним API БА формується у шкільному віці.

Пізніше було запропоновано модифікований API, який включає додатково до великого фактора ще сенсibilізацію не менш ніж до одного аероалергену та заміну AP (як малого фактора ризику) на ХА (до молока, яєць або горіхів) [9].

Подальше вивчення факторів ризику формування БА у дітей є предметом багатьох міжнародних епідеміологічних досліджень. Визначення предикторів розвитку БА у дітей дозволить визначити її вірогідність та сприятиме ранній діагностиці захворювання.

Метою нашого дослідження було вивчення особливостей формування БА у дітей дошкільного віку з урахуванням факторів ризику API.

Матеріали та методи дослідження

Проведено аналіз анамнестичних даних 245 дітей віком 6–7 років, у яких було вперше встановлено діагноз БА. Астма легкого перебігу діагностована у 170 (63,39 %) дітей, середньої тяжкості — у 50 (20,41 %), тяжкий перебіг — у 25 (10,2 %).

Серед них 182 (74,3 %) дитини перебували під катамнестичним спостереженням до первинного встановлення діагнозу.

Анамнестичні дані було зібрано шляхом анкетування батьків із використанням розробленого нами опитувальника та внесенням даних до карти тематичного хворого. Крім обов'язкових основних факторів ризику індексу вірогідності БА (ІВБА) (еквівалент API), ми вивчали додаткові обов'язкові фактори: стать дитини, вік початку захворювання, тривалість грудного вигодовування, перенесені у ранньому дитинстві тяжкі респіраторні інфекції, в тому числі пневмонія, тютюнокуріння батьків, мешкання на території екологічного забруднення.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали на персональному комп'ютері з використанням програм «IBM SPSS Statistics 19.0» (Microsoft Office Excel, 2010).

Статистичну вірогідність впливу різних факторів на формування різних фенотипів БА проводили із застосуванням показника відносного ризику (ВР) з визначенням 95 % довірчого інтервалу за методикою Р. Флетчера та співавторів (1998).

Результати та їх обговорення

Проведені дослідження особливостей формування БА у дітей дошкільного віку дозволили виділити три основних клінічних варіанта розвитку захворювання (рис. 1).

1. Фенотип алергічного маршу (ФАМ), що характеризувався наявністю atopічного захворювання — atopічного дерматиту (АД) в ранньому віці, або АР до початку проявів БА. Встановлено у 147 (60 %) обстежених дітей.

2. Бронхообструктивний (БОС) фенотип, асоційований з ГРВІ, що характеризувався розвитком БА у дітей з частими повторними ГРВІ як головною особливістю формування даного фенотипу. Зареєстровано у 76 (31,0 %) обстежених дітей.

3. Фенотип БА без клінічних предикторів (БП) — симптоми БА розпочиналися з класичних нападів ядухи без вищезазначених особливостей. Цей фенотип відмічався у 22 (9,0 %) обстежених дітей.

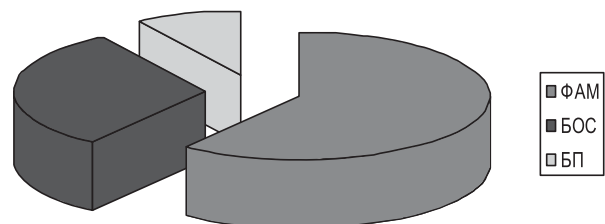


Рис. 1. Фенотипи формування БА у дітей дошкільного віку

Примітка: * — фактор ризику модифікованого API.

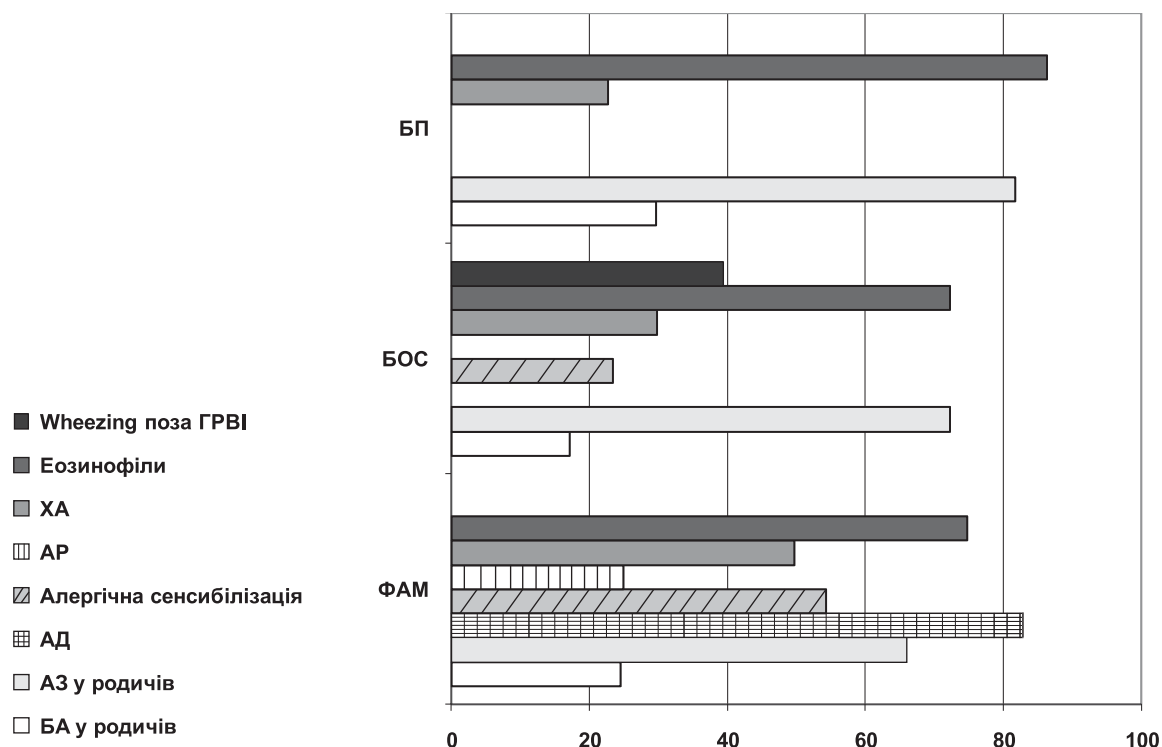


Рис. 2. Поширеність факторів ризику формування БА у дітей згідно з ІВБА

За даними проведених досліджень найбільш поширеним фенотипом формування БА у дітей був ФАМ, за якого початком прогресування алергічного процесу є АД та/або АР.

Серед даного контингенту дітей у 122 (82,8 %) в анамнезі переважали прояви АД, і тільки у 10 (6,8 %) АД поєднувався з АР. У 15 (10,2 %) випадках першими проявами алергічного процесу був АР. Отримані дані узгоджуються з даними літератури щодо значення АД як великого фактора ризику формування БА у дітей дошкільного віку [7, 8]. Слід зазначити, що при даному фенотипі формування БА перші прояви АД виникали у 100 % дітей до 6-місячного віку, астматичні симптоми – через $2,3 \pm 0,05$ року, а БА діагностували лише через $3,2 \pm 0,10$ року.

Формування БА у дітей з АР характеризувалося більш пізнім початком її перших проявів (у віці $2,5 \pm 0,5$ року) та віком діагностики БА у $5,0 \pm 0,1$ року.

Фенотип із поєднанням АД і АР був найбільш агресивним щодо формування та тяжкості перебігу БА. Ця група дітей, хоча й була найменшою, характеризувалася раннім дебютом астматичних симптомів ($1,5 \pm 0,1$ року), їх тяжким перебігом, персистуванням АД впродовж дитячого віку та асоціювалася з обтяженим сімейним atopічним анамнезом. При цьому БА у батьків реєструвалася у 2 рази частіше, ніж при одноразових проявах atopії у вигляді АД або АР ($p < 0,05$). Такий розвиток БА у дітей, можливо, пов'язаний з особливостями імунологічної реактивності дитячого організму, що сприяє системному прогресуванню atopічного процесу.

Нами проаналізовано фактори ризику формування БА за ІВБА, що є чутливим та специфічним для діагностики БА у дітей раннього віку [7, 8].

На рисунку 2 представлено поширеність великих та малих факторів ризику ІВБА у дітей з різними фенотипами формування БА.

Згідно з даними проведених досліджень серед великих факторів ризику формування БА у дітей з ФАМ за поширеністю переважав АД (82,8 %). Атопічна сенсibilізація до аероалергенів як додатковий великий фактор ризику БА реєструвалася у 54,4 % дітей. При цьому найчастіше визначалася сенсibilізація до алергенів домашнього пилу та його кліщів. БА серед родичів при даному фенотипі реєструвалася лише у 24,5 % дітей. Серед малих факторів ризику за ІВБА частіше реєструвалася еозинофілія крові (у 74,8 % дітей).

БОС, асоційований з гострою респіраторною інфекцією, реєструвався у 76 (31,0 %) обстежених дітей. За медичною документацією частіше БОС був симптомом обструктивного бронхіту, бронхіоліту, гострої негоспітальної пневмонії. При цьому до початку діагностики БА не було анамнестичних даних щодо atopічних захворювань.

Клінічно фенотип БОС формування БА характеризувався більш пізнім дебютом астматичних симптомів ($2,6 \pm 0,3$ року) та вірогідно пізньою діагностикою захворювання порівняно з ФАМ (в $6,5 \pm 0,1$ року, $p < 0,05$). У дітей з даним фенотипом частіше ($p < 0,05$) визначалися малі фактори ризику ІВБА, такі як еозинофілія крові (72,3 %), «wheezing» поза ГРВІ (39,5 %) та ХА (28,9 %). Серед великих факторів ризику ІВБА у даного контингенту дітей реєструвалися: БА у родичів (17,1 %) та алергічна сенсibilізація до аероалергенів (22,4 %). Слід зазначити, що, хоча сімейним анамнезом за алергічними захворюваннями не входить до факторів ризику ІВБА,

даний фактор ризику реєструвався у 72,4 % дітей з БОС-фенотипом. Крім того, значимим фактором ризику даного фенотипу були перенесені часті респіраторні інфекції в ранньому дитинстві ($p < 0,05$) або за останні 2 роки до верифікації діагнозу БА.

Отримані дані свідчать, що БА у даного контингенту дітей формується під впливом інфекційних факторів. Порушуючи бар'єрні функції бронхіального епітелію, інфекційні чинники створюють умови для підвищеної проникливості слизової оболонки дихальних шляхів для аероалергенів, їх контакту з антигенпрезентуючими клітинами та формування алергічного запалення. Додаткову роль може відігравати прозапальна дія самого інфекційного збудника.

Фенотип БА без клінічних передвісників визначено у 22 (9,0 %) обстежених дітей. При цьому симптоми БА розпочиналися з класичних нападів ядухи без atopічних та респіраторних проявів до появи перших астматичних ознак.

Клінічними особливостями даного фенотипу були: пізній дебют ($5,8 \pm 0,1$ року) захворювання і раннє встановлення діагнозу ($6,0 \pm 0,2$ року). Вірогідно, даний фенотип не характерний для дітей дошкільного віку, а визначає особливості формування у дітей старшого віку.

Незважаючи на відсутність клінічних передвісників захворювання, більшість дітей мали обтяжений сімейний анамнез з алергічних захворювань. Так, найбільш

Таблиця

Фактори ризику БА в обстежених дітей із застосуванням показника відносного ризику (RR) з визначенням 95 % довірчого інтервалу (абс. ч. ВР 95 % ДІ)

Незалежна перемінна		Значення статистичної вірогідності впливу факторів ризику на формування БА (n=245)
Стать	дівчатка	1
	хлопчики	1,51 (1,31–2,00)
Сімейний анамнез бронхіальної астми	ні	1
	так	3,37 (2,54–4,46)
Сімейний анамнез алергічних захворювань	ні	1
	так	1,8 (1,1–2,9)
Прояви atopічного дерматиту	ні	1
	так	2,63 (1,62–4,31)
Прояви алергічного риніту	ні	1
	так	0,8 (0,6–1,6)
Вік початку захворювання, роки	до 3	1
	після 3	0,82 (0,61–1,10)
Грудне вигодовування, місяці	≥ 4	1
	≤ 4	1,73 (1,28–2,35)
Тяжкі респіраторні інфекції в ранньому дитинстві	ні	1
	так	1,21 (0,96–1,54)
Пасивне постнатальне тютюнокуріння	ні	1
	так	1,29 (0,95–1,74)
Екологічно забруднене місце мешкання	ні	1
	так	0,95 (0,59–1,54)
Сенсибілізація до двох або більше аероалергенів	ні	1
	так	2,43 (0,50–7,80)
Харчова алергія	ні	1
	так	2,03 (0,5–4,8)
Еозинофілія	ні	1
	так	2,18 (1,8–2,30)

вірогідне значення мали: БА у родичів (22,7 % випадків) та наявність в анамнезі випадків алергічних захворювань у родичів (81,8 %). Серед малих факторів ІВБА ХА реєструвалася у 22,7 % дітей, еозинофілія крові — у 86,4 %.

Аналіз особливостей формування БА у дітей за наявності atopічного статусу показав, що atopічна БА (АБА) формується у 73,1 % дітей за фенотипом ФАМ, у 14,4 % дітей — за БОС-фенотипом та лише у 4,4 % — за фенотипом БП.

Для дітей з неатопічною БА (НАБА) найбільш характерним фенотипом формування був БОС-фенотип (62,4 %, $p < 0,05$). У 35,3 % дітей з НАБА захворювання формувалося за класичним шляхом ФАМ ($p < 0,05$), а саме — з наявністю проявів АД у ранньому віці. У 17,7 % дітей НАБА формувалася за фенотипом БП.

Враховуючи відсутність сьогодні надійних предикторів розвитку БА у дітей, навіть за ІВБА, необхідним є урахування всіх анамнестичних факторів, що можуть асоціюватися з ризиком формування захворювання.

У таблиці представлено дані щодо впливу різних факторів ризику на формування БА в обстежених дітей.

Згідно з проведенням аналізом з урахуванням ІВБА вірогідними великими факторами ризику для обстежених дітей були обтяжений сімейний анамнез з БА, прояви АД у ранньому віці та сенсibilізація до більше ніж 2 аероалергенів; серед малих факторів — еозинофілія периферичної крові та ХА. Додаткові вірогідні фактори ризику: обтяжений сімейний анамнез за алергічними захворюваннями, тривалість грудного вигодовування менше ніж 4 місяці, чоловіча стать.

Висновки

У ході проведених досліджень було встановлено, що БА у дітей дошкільного віку формується за двома основними фенотипами. Найчастіше у обстежених дітей зустрічався ФАМ, за якого алергічне ураження дихальних шляхів формується внаслідок прогресування atopічного процесу при atopічних захворюваннях — АД та/або АР.

Другим варіантом розвитку алергічного запалення респіраторного тракту є трансформація неспецифічного протиінфекційного запалення в алергічне при рецидивуванні БОС-фенотипу.

Фенотип БП вірогідніше не характерний для дітей дошкільного віку, а надійним предиктором розвитку БА у даного контингенту є обтяжений за алергічними захворюваннями сімейний анамнез.

Наявність факторів ризику відповідно до ІВБА (у тому числі факторів ризику модифікованого індексу) у дітей при формуванні всіх визначених фенотипів захворювання доводить ефективність його використання при діагностиці БА у дітей. Це дозволяє рекомендувати зазначений індекс для широкого впровадження в практику лікаря-педіатра з метою визначення групи ризику дітей дошкільного віку з формування БА.

Література

1. Аналіз дитячої алергологічної служби в Україні у 2010 році [Текст]. — К. : МОЗ України, 2010. — 9 с.
2. *Tenne, H. A.* Новые международные рекомендации по бронхиальной астме у детей PRACTALL [Текст] / Н. А. Тенне, В. А. Ревякина // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2008. — № 1. — С. 60–67.
3. *Клінічні настанови з діагностики та лікування бронхіальної астми у дітей* [Текст] / Ю. Г. Антипкін [та ін.] // Здоров'я України. — 2010. — № 3 (14). — С. 39–41.
4. *Ласиця, О. І.* Алергологія дитячого віку [Текст] / О. І. Ласиця, Т. С. Ласиця, С. М. Недельська. — К. : Книга плюс, 2004. — 367 с.
5. *Современные аспекты этиопатогенеза, клиники, диагностики, дифференциальной диагностики бронхиальной астмы у детей раннего возраста* [Текст] : Метод. рекомендации. — К. : НМАПО ім. П. Л. Шупика, 2000. — 31 с.
6. *Охотникова, Е. Н.* Основные этапы формирования бронхиальной астмы у детей первых лет жизни [Текст] / Е. Н. Охотникова // Ліки України. — 2000. — № 4. — С. 23–26.
7. *Castro-Rodriguez, Jose A.* The Asthma Predictive Index: A very useful tool for predicting asthma in young children [Text] / Jose A. Castro-Rodriguez // J. Allergy Clin. Immunol. — 2010. — Vol. 16. — P. 212–216.
8. *Castro-Rodriguez, Jose A.* The Asthma Predictive Index [Text] / Jose A. Castro-Rodriguez // Curr. Allergy Clin. Immunol. — 2011. — Vol. 11 (3). — P. 157–161.
9. *Guilbert, T. W.* Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma [Text] / T. W. Guilbert [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2004. — Vol. 114. — P. 1282–1287.
10. *Global strategy for asthma management and prevention (GINA 2011)* [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://www.gin-asthma.org/pdf/GINA_Report_2011.pdf.
11. *Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger* [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://www.ginasthma.org/pdf/GINA_Report_2009.pdf.
12. *Stein, R. T.* Asthma phenotypes in childhood : lesson from an epidemiological approach [Text] / R. T. Stein, F. D. Martinez // Paediatrics Respiratory Reviews. — 2004. — Vol. 5, Issue 2. — P. 155–161.
13. *Taussing, L. M.* Tucson Childrens Respiratory Study: 1980 to present [Text] / Taussing L. M. [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2003. — Vol. 111. — P. 661–675.

ФЕНОТИПИ ФОРМИРОВАНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Т. Р. Уманец

Резюме. В статье представлены результаты изучения особенностей формирования бронхиальной астмы (БА) у 245 детей с установленным диагнозом к 6–7-летнему возрасту на основании их клинико-анамнестических данных с учетом факторов риска индекса вероятности астмы. Выделено три фенотипа формирования БА у обследованных детей: фенотип «аллергического марша», «бронхообструктивный» фенотип и фенотип «без клинических предвестников». Установлена статистическая достоверность воздействия факторов риска индекса вероятности астмы на формирования фенотипов заболевания.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, фенотипы, факторы риска.

FORMATION OF ASTHMA PHENOTYPES IN PRESCHOOL CHILDREN

T. Umanets

Summary. The article presents the results of the study characteristics of the formation of asthma in 245 children diagnosed by 6–7 years of age under of their clinical — anamnestic data, taking into account risk factors for the index of probability of asthma. Three phenotypes of asthma in the formation of the examined children: phenotype «allergic march», «bronchial» phenotype and the phenotype of «no clinical precursors». A statistical reliability of effects risk factors for asthma on the index of the probability of formation of the phenotypes of the disease.

Key words: asthma, children, phenotypes, risk factors.
