

Л.А.Горячкина, Н.М.Ненашева, М.Ч.Тотикова, Н.В.Шмелева

Особенности бронхиальной астмы у подростков мужского пола

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

L.A.Goryachkina, N.M.Nenasheva, M.Ch.Totikova, N.V.Shmeleva

Features of bronchial asthma in male adolescents

Summary

Timely diagnosis of bronchial asthma (BA) in adolescence and adequate therapy controlling the disease provide not only a good prognosis but also are of social importance. Moreover, BA in male adolescents is relevant to their fitness for military service. The purpose of our work was to study clinical and functional features of BA in 603 adolescent males aged 16 to 19 years treated in allergology department of City Clinical Hospital No.52 in 2006 to 2007. The results demonstrated that atopic BA phenotype prevailed among adolescent males with BA (99 % of the teenagers). Those patients had mild BA (89.6 %) with physiological stabilization. Lung function of patients with mild (especially intermittent) BA in stable condition did not differ from that of healthy individuals. Disorders could be seen only in worsening of the disease. Challenge test is helpful for detection of mild BA in adolescents with normal pulmonary function test and no response to β_2 -agonists. Most adolescent males (77 %) with BA had specific or nonspecific bronchial hyperreactivity even while having intermittent asthma with no symptoms. Most adolescents with BA received inadequate therapy and poor awareness of asthma treatment and prevention.

Резюме

Своевременная диагностика бронхиальной астмы (БА) среди подростков и назначение адекватной терапии, контролирующей заболевание, обеспечивают не только хороший прогноз, но и имеют важное социальное значение. Кроме того, БА у подростков мужского пола связана с проведением военно-медицинского освидетельствования. Целью исследования являлось изучение клинико-функциональных особенностей БА у подростков мужского пола в возрасте 16–19 лет, обследованных в аллергологическом отделении ГКБ № 52 в период 2006–2007 гг. Было обследовано 603 подростка с БА. Выявлено, что среди подростков мужского пола, страдающих БА, безусловно доминирует atopический фенотип заболевания (в 99 % случаев). У данной группы больных преобладают легкие формы БА (89,6 %), характеризующиеся формированием физиологической ремиссии. Спирометрические показатели у подростков с легкой, особенно интермиттирующей, БА в фазе ремиссии не отличаются от показателей здоровых лиц. Нарушения могут быть выявлены только при обострении БА. У большинства подростков мужского пола (77 % обследованных), страдающих БА, даже в случае интермиттирующего течения и ремиссии наблюдается повышенная бронхиальная реактивность, определяемая с помощью неспецифического или специфического бронхопровокационных тестов. Большинство подростков-астматиков получают неадекватную терапию БА и плохо информированы относительно методов лечения и профилактики болезни.

До недавнего времени в многочисленных эпидемиологических исследованиях отмечался повсеместный рост бронхиальной астмы (БА) и других аллергических заболеваний как у детей, так и у взрослых. По данным Центра по контролю и профилактике болезней США распространенность БА среди американских детей увеличилась с 3,6 % в 1980 г. до 5,8 % в 2003 г. Она занимает 3-е место среди причин госпитализации детей до 18 лет, уступая пневмонии и травмам [1]. Однако в последние годы, по данным некоторых эпидемиологических исследований отмечается стабилизация и даже некоторое снижение этого показателя в некоторых странах, тогда как в других он продолжает увеличиваться [1]. По данным Российского респираторного общества и результатам эпидемиологических исследований, распространенность БА среди детей в нашей стране составляет 5,6–12,1 %, а среди взрослых — 5,6–7,3 %.

БА у детей и взрослых является частым предметом изучения, чего нельзя сказать о заболеваемости подростков. Своевременная диагностика БА в подростковом возрасте и адекватная контролирующая терапия не только обеспечивают хороший прогноз заболевания, но и имеют важное социальное значение. Кроме того, выявление БА у подростков мужского пола связано с проведением военно-медицин-

ского освидетельствования. Мы имеем большой опыт наблюдения подростков мужского пола, страдающих БА, т. к. только в аллергологическое отделение ГКБ № 52 Москвы госпитализируются ежегодно от 700 до 950 лиц по направлению городских районных комитетов для подтверждения диагноза БА (рис. 1).

Актуальность проблемы подростковой БА обусловлена тем, что это заболевание по-прежнему остается достаточно частой причиной инвалидизации и смерти больных. От нее умирают ежегодно 250 000 человек, при этом показатели смертности слабо коррелируют с распространенностью заболевания [2]. Высокий уровень смертности от БА не характерен для

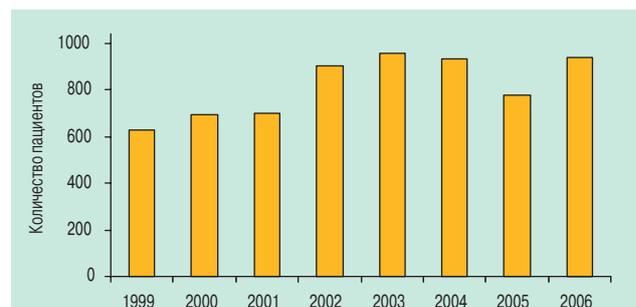


Рис. 1. Подростки и юноши допризывного и призывного возраста с БА, обследованные в аллергологическом отделении ГКБ № 52 г. Москвы в период 1999–2006 гг.

подросткового возраста. Однако в Великобритании в 1990–1992 гг. смертность от этого заболевания в возрасте 10–14 лет была в 3 раза выше, чем у 5–9-летних, а в возрастной группе 15–19 лет – в 6 раз выше, чем у 5–9-летних [3]. В Санкт-Петербурге в 1976–1998 гг. фатальные исходы от БА также преобладали среди подростков. Наиболее критическим оказался возраст 11–15 лет, причем большинство (55 %) среди умерших составляли девочки [4]. Особенности психоэмоционального статуса в этом возрасте, нежелание постоянно применять препараты, недооценка тяжести болезни, курение (активное и пассивное), частые сопутствующие аллергические болезни (аллергический ринит, пищевая и лекарственная аллергии, атопический дерматит) являются факторами, предрасполагающими к неконтролируемому течению БА.

Цель исследования – изучение клинико-функциональных особенностей БА у подростков мужского пола 16–19 лет, обследованных в аллергологическом отделении ГКБ № 52 г. Москвы за 2006–2007 гг.

Материалы и методы

Было обследовано 603 подростка с БА. Было проведено общеклиническое обследование, специфическое аллергологическое обследование, функциональное исследование легких с пробой на обратимость бронхиальной обструкции, бронхоторные провокационные тесты (БПТ) для выявления бронхиальной гиперреактивности.

Общеклиническое обследование включало клинический и биохимический анализы крови, клинический анализ мочи, рентгеноскопию грудной клетки, ЭКГ. При наличии показаний проводились рентгенография придаточных пазух носа, гастроскопия, УЗИ, консультации специалистов.

Специфическое аллергологическое обследование включало: 1) сбор аллергологического анамнеза с особым вниманием к возрасту появления первых симптомов, дате постановки диагноза, терапии, частоте и причине обострений, наследственному анамнезу по атопии и БА; анализ медицинской документации (предыдущие заключения аллерголога, пульмонолога, педиатра, результаты специфического и функционального обследования); 2) выполнение кожных проб с аллергенами по общепринятым методикам; 3) проведение провокационных (назального, бронхиального) тестов с аллергенами при наличии показаний. Показаниями для назального провокационного теста с аллергенами были случаи расхождения между данными аллергологического анамнеза и результатами кожного тестирования. Назальный тест выполнялся по общепринятой методике с использованием 10-кратных разведений аллергена. Показания для проведения бронхиального провокационного теста с аллергенами были следующими:

- наличие указаний на атопическую БА в анамнезе;
- стойкая ремиссия БА;
- нормальные показатели ФВД;
- отрицательный тест с β_2 -агонистом на обратимость бронхиальной обструкции;

- отрицательный БПТ с метахолином (гистамином);
- отрицательный БПТ с физической нагрузкой;
- положительная кожная проба с аллергеном, предполагаемым для БПТ, и / или наличие специфических IgE-антител (не ниже 2-го класса).

Противопоказания были обычными для БПТ [5]. Провокационные тесты проводили только в фазе ремиссии заболевания. БПТ с аллергеном выполняли в условиях стационара, используя только стандартизованные аллергены и тестируя ≤ 1 аллергена в сутки.

Нами применялся дозовый метод ингаляции аллергена с помощью небулайзерной системы *Jaeger APS*. Первая ингаляция представляла собой физиологический раствор (0,9%-ный раствор NaCl), затем последовательно с 10-минутным интервалом использовался аллерген в 2-кратных разведениях. Начальную концентрацию аллергена определяли с помощью кожного алергометрического титрования, которая на 3 2-кратных разведения была больше дозы, вызывавшей минимальный кожный ответ. Мы не могли воспользоваться формулой *D.Cockcroft* [6] для расчета ожидаемой провокационной концентрации, вызывающей падение ОФВ₁ на 20 % (ПК₂₀) для аллергена, так как БПТ с метахолином был у тестируемых пациентов отрицательным.

Регистрацию объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) проводили через 10 мин после каждой ингаляции. После последней ингаляции аллергена ОФВ₁ измеряли с интервалом 10 мин в течение 1-го ч, через 90 и 120 мин, а затем каждый час в течение 7 ч. Тест считался положительным при снижении ОФВ₁ на ≥ 20 % от исходного значения. Пациент наблюдался в течение 24 ч, ибо возможно развитие поздней фазы аллергической реакции.

Функцию внешнего дыхания (ФВД) исследовали посредством спирометрии на аппарате *MasterScreen (Erich Jaeger, Германия)* после соблюдения периода отмены для фармакологических препаратов, представленных в табл. 1.

Для выявления обратимости бронхиальной обструкции проводилась проба с β_2 -агонистом короткого действия – сальбутамолом в дозе 400 мкг. Результаты оценивались через 15 мин. Тест считался положительным в случае прироста ОФВ₁ ≥ 15 % (или ≥ 200 мл) или пиковой скорости выдоха ≥ 20 % по сравнению со значениями до ингаляции бронхолитика.

Таблица 1
Необходимый период отмены фармакологических препаратов перед проведением спирометрии и бронхопровокационных тестов

Препарат	Время, ч
Ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия	6–8
Ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия	24–48
Ипратропиума бромид	24
Кромогликат натрия	24
Недокромил натрия	48
Теофиллины	12–48
Антилейкотриеновые	24
Пероральные β_2 -агонисты	24

Неспецифические БПТ

Для определения неспецифической бронхиальной гиперреактивности проводился БПТ с метахолином и физической нагрузкой. При БПТ с метахолином использовали 2 метода ингаляции провокационного агента: метод непрерывного дыхания (в течение 2 мин) и дозовый метод (5 глубоких вдохов). Оба они сходны по результатам и воспроизводимости. Сначала ингалировали аэрозоль физиологического раствора, затем через каждые 5 мин – удвоенные концентрации метахолина, начиная с 0,03 и до 8 мг/мл. ФВД измеряли через 30–90 с после ингаляции каждой дозы бронхоконстрикторного агента. БПТ оценивали на основе динамики $ОФВ_1$: тест считали положительным при снижении $ОФВ_1$ на $\geq 20\%$ от исходного уровня. Степень бронхиальной гиперреактивности определяется концентрацией метахолина, которая вызвала падение $ОФВ_1$ на 20% ($ПК_{20}$).

Тест с физической нагрузкой проводился в случае отрицательного метахолинового теста и наличия указаний в анамнезе на астматические проявления, вызванные физической нагрузкой. Нагрузка давалась с помощью беговой дорожки (тредмил) в течение 6–8 мин, при соблюдении определенных условий окружающей среды ($t^\circ - 20-25^\circ\text{C}$, влажность $< 50\%$). Величина нагрузки определялась по возрасту частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 75% от исходной. Тест считался положительным при снижении $ОФВ_1 \geq 10\%$ через 5–30 мин после окончания нагрузки [5]. Все БПТ проводились с учетом следующих противопоказаний, относящихся к данной возрастной группе:

- 1) абсолютные:
 - тяжелая степень обструкции ($ОФВ_1 < 50\%$ или $< 1,0\text{ л}$);
 - неконтролируемая артериальная гипертония (систолическое артериальное давление (АД) $> 200\text{ мм рт. ст.}$ и / или диастолическое АД $> 100\text{ мм рт. ст.}$);
- 2) относительные:
 - средняя степень обструкции ($ОФВ_1 < 60\%$ или $< 1,5\text{ л}$);
 - неспособность выполнения правильных дыхательных маневров;
 - респираторные инфекции, перенесенные в последние 2–4 недели;
 - артериальная гипертензия;
 - эпилепсия.

Результаты и обсуждение

В ходе обследования у 540 (89,6 %) подростков выявлена легкая степень БА, у 61 (10,1 %) человек – средне-тяжелая степень, и лишь у 2 человек БА была тяжелой (рис. 2). При этом большинство пациентов – 529 (87,7%) человек – находились в фазе ремиссии заболевания, а у 4 (0,7 %) ремиссия была стойкой (отсутствие симптомов БА в течение ≥ 5 лет). У 58 (9,6 %) обследованных отмечалась нестойкая ремиссия и у 12 (2 %) подростков – обострение БА.

Длительность заболевания (с момента постановки диагноза) представлена в табл. 2.

Большая часть обследованных заболели БА в возрасте 5–10 лет, однако интервал с момента появления первых симптомов до постановки диагноза исчислялся 2–5 годами и составил в среднем 3,6 года.

У абсолютного большинства обследованных – 598 (99,2 %) подростков – БА была atopической, у 4 (0,7 %) пациентов – неатопической, и у 1 пациента отмечались atopическая и неатопическая формы заболевания. Все пациенты с atopической БА страдали аллергическим ринитом. Спектр сенсибилизации обследованных больных представлен на рис. 3.

У подавляющего большинства подростков (77 %) отмечалась полисенсибилизация к бытовым и пыльцевым аллергенам, у 12 % – изолированная сенсибилизация к бытовым аллергенам, и лишь у 3 % – только пыльцевая аллергия. Пищевую аллергию имели 40 % обследованных, причем в 29 % случаев она была перекрестной с пыльцевой аллергией. Пищевая аллергия к рыбе отмечалась у 7 % пациентов. Лекарственная аллергия и / или непереносимость отмечалась у 19 % больных, причем у большинства из них (11 %) были аллергические реакции на антибиотики пенициллинового ряда в анамнезе.

Наследственный анамнез по БА был отягощен у 207 (34 %) больных, по atopии – у 148 (25 %) пациентов.

У большинства подростков не отмечались нарушения функции дыхания, показатели спирометрии были нормальными (рис. 4) и, как следствие, положительные результаты теста с β_2 -агонистом на обратимость бронхиальной обструкции были получены положительными лишь у 122 (20 %) пациентов.

БПТ с метахолином был проведен 445 из 603 подростков, остальные имели противопоказания или получали в момент обследования средние и высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС). У 327 (74 %) обследованных тест с метахолином оказался положительным (включая пациентов, продемонстрировавших снижение $ОФВ_1$ после ингаляции физиологического раствора), что свидетельствует

Таблица 2
Длительность заболевания у обследованных

Длительность БА, лет	Количество пациентов
< 5	162
5–10	260
10–15	154
> 15	27

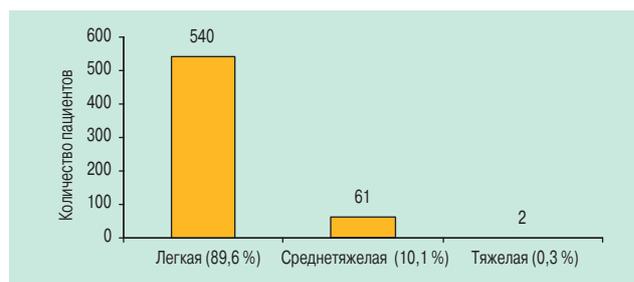


Рис. 2. Степень тяжести БА у обследованных подростков

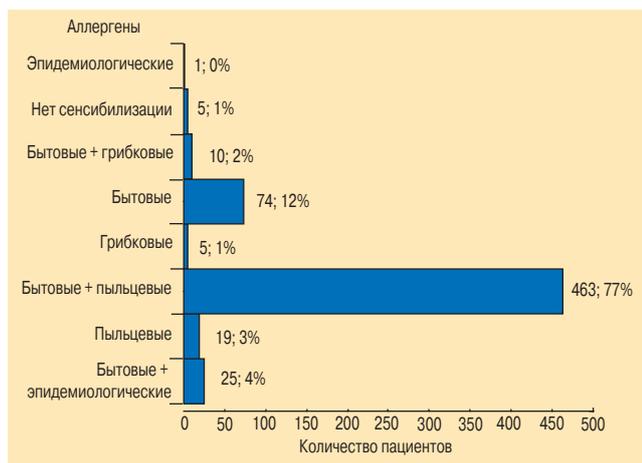


Рис. 3. Спектр сенсibilизации у обследованных пациентов

о наличии бронхиальной гиперреактивности у этих больных, несмотря на ремиссию и легкое течение БА.

19 пациентам с отрицательным БПТ с метахолином был проведен БПТ с физической нагрузкой, результаты которого оказались положительными у 8 пациентов. БПТ с аллергеном домашней пыли или клеща проводился у 15 больных, и у 6 пациентов оказался положительным.

Была проанализирована фармакотерапия БА за последние 3 года у обследованных нами пациентов (рис. 5). Большинство пациентов принимали иГКС, кромоны, комбинированные препараты (иГКС + длительнодействующий β_2 -агонист) только в фазе обострения БА и, как правило, прекращали терапию при достижении клинической ремиссии заболевания. Следует отметить, что на момент обследования противоастматическую базисную терапию получали только 16 % пациентов, остальные использовали лишь бронхолитики для купирования симптомов.

По результатам проведенного нами опроса, подавляющее большинство подростков имеют неправильное представление о БА, ее причинах, методах лечения, мерах профилактики симптомов и обострений, способах мониторинга заболевания. Не знали разницы между препаратами неотложной помощи и средствами, контролирующими течение болезни, 80 % обследованных, 78 % не умели правильно применять ингаляционные устройства, 56 % не знали, как правильно купировать приступ удушья.

Детская БА чаще встречается у мальчиков. В большинстве исследований это соотношение составляет $2/3 : 1/3$ [7]. Предрасположенность мальчиков

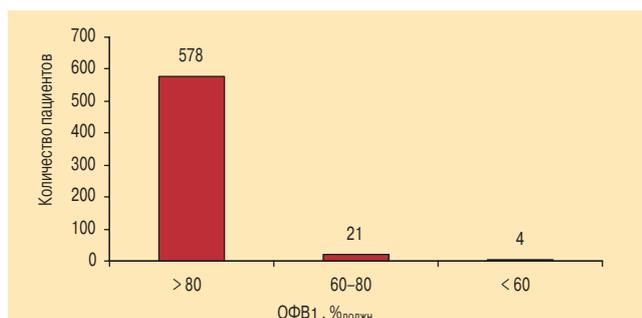
Рис. 4. Значение ОФВ₁ у обследованных подростков

Рис. 5. Фармакотерапия БА у обследованных больных

к развитию БА обусловлена тем, что структурное развитие легких у них несколько запаздывает по сравнению с девочками. Мальчики имеют меньший диаметр бронхов относительно легочного объема [8]. Кроме того, в ряде исследований показано, что у мальчиков уровень IgE выше, чем у девочек [9, 10], а в некоторых работах продемонстрировано и преобладание у мальчиков сенсibilизации к атопическим аллергенам, определяемое в каждом тестировании [11]. Более того, в ряде исследований выявлена большая распространенность бронхиальной гиперреактивности у мальчиков [12]. Таким образом, мужской пол в детском возрасте ассоциирован с большим риском развития БА, чем женский.

Среди врачей и пациентов довольно распространено мнение, что БА, начавшаяся в детском возрасте, имеет хороший прогноз и большинство пациентов выздоравливают в пубертатном периоде. Однако многочисленные исследования свидетельствуют, что 30–80 % продолжают страдать от персистирующих астматических симптомов во взрослом возрасте, а случаи выздоровления часто связаны с неверным диагнозом. Между тем большинство эпидемиологических исследований демонстрирует развитие клинической ремиссии БА у 80 % пациентов в возрасте между 10 и 20 годами. Клинико-функциональная ремиссия БА у подростков обусловлена, во-первых, физиологическим снижением бронхиальной реактивности, а, во-вторых, возрастной динамикой синтеза IgE-антител. Количество общего IgE в момент рождения составляет от 13 до 202 нг/мл. У детей уровень IgE постоянно растет, достигая пика к 10–15 годам. Затем происходит постепенное снижение синтеза IgE по мере увеличения возраста. Период 15–20 лет, на который приходится освидетельствование подростков мужского пола, характеризуется наиболее низким уровнем IgE, что приводит к формированию клинической ремиссии заболевания. Предполагается, что улучшение течения БА в подростковом возрасте, особенно четко прослеживаемое у лиц мужского пола, может быть связано с гормональными изменениями. Влияние возраста на распространенность БА у мальчиков и девочек может отражать разницу в гормональном статусе, способном воздей-

ствовать на размер дыхательных путей, воспаление, тонус гладких мышц и васкуляризацию [13].

Степень тяжести БА определяется в эпидемиологических исследованиях с помощью оценки частоты обострений и госпитализаций, а также использования фармакотерапии. Частота госпитализаций, вызванная обострением заболевания, выше у мальчиков по сравнению с взрослыми мужчинами и женщинами [7]. Однако эта тенденция не распространяется на подростков. Среди как подростков, так и взрослых чаще госпитализируются по поводу обострения БА лица женского пола [7]. Тяжесть заболевания была более выражена у мальчиков 12–13 лет, тогда как девушки 14–22 лет чаще посещали врача и чаще использовали системные ГКС по поводу обострения БА [14].

По данным различных исследований, по крайней мере, у 75 % детей и подростков, страдающих БА, заболевание ассоциировано с аллергией к ингаляционным аллергенам и отягощенным наследственным анамнезом по атопии [11]. Во многих исследованиях продемонстрирована тесная связь между полисенсibilizацией к аэроаллергенам и персистенцией симптомов БА [12]. В подростковом возрасте безусловно доминирует атопический фенотип БА.

Взаимосвязь ринита и БА хорошо известна, особенно когда речь идет об атопической природе и персистирующем течении заболевания. Верхние и нижние дыхательные пути составляют единое целое и вовлекаются в воспалительный процесс, который может поддерживаться или усиливаться с помощью механизмов внутренних связей, существующих между верхними и нижними дыхательными путями. Около 78 % пациентов с БА имеют симптомы ринита, и у 38 % больных аллергическим ринитом отмечается БА, что определяет важность своевременной диагностики и лечения этих сопутствующих заболеваний.

Подростки, страдающие БА, часто недооценивают тяжесть своего заболевания и отрицают симптомы заболевания, что, в свою очередь, приводит к его неконтролируемому течению. У большинства подростков-астматиков слабая приверженность лечению БА, они не наблюдаются у врача регулярно, и поэтому терапия БА либо является неадекватной, либо не применяется вообще, а больные используют только бронхолитические препараты.

Заключение

Таким образом, проведенное нами исследование позволило сделать следующие выводы.

1. В подростковом возрасте среди лиц мужского пола, страдающих БА, безусловно доминирует атопический фенотип заболевания (у 99 % обследованных).
2. У данной группы больных преобладают легкие формы БА (89,6 % обследованных), характеризующиеся формированием физиологической ремиссии.
3. Спирометрические показатели у подростков с легкой, особенно интермиттирующей, БА в фазе

ремиссии не отличаются от значений у здоровых лиц. Нарушения могут быть выявлены только при обострении БА.

4. У подростков с легкой формой БА, нормальными показателями ФВД и отрицательным результатом теста на обратимость бронхиальной обструкции в постановке или подтверждении диагноза может помочь исследование бронхиальной реактивности.
5. У большинства подростков мужского пола (77 % обследованных), страдающих БА, даже в случае интермиттирующего течения и ремиссии заболевания повышена бронхиальная реактивность, которая определяется с помощью неспецифического или специфического БПТ.
6. У большинства подростков-астматиков терапия БА является неадекватной, а сами пациенты плохо информированы относительно методов лечения и профилактики болезни.

Литература

1. *Walraud E., Markus J., von Mutius E.* The Asthma Epidemic. *N. Engl. J.* 2006; 355: 2226–2235.
2. Глобальная стратегия по лечению и профилактике бронхиальной астмы (GINA). Пересмотр 2006: Пер. с англ. М.: Атмосфера; 2007.
3. *Price J.F.* Issues in adolescent asthma: what are the needs? *Thorax* 1996; 51 (suppl. 1): 13–17
4. *Коростовцев Д.С., Макарова И.В.* Смертность при бронхиальной астме у детей. *Материалы по Санкт-Петербургу за 24 года. Аллергология* 1999; 1: 19–26.
5. *Bonini S., Rasi G. et al.* Nonspecific provocation of target organs in allergic diseases: EAACI-GA2LEN consensus report. *Allergy* 2007; 62: 683–694.
6. *Cockcroft D. et al.* The links between allergen skin test sensitivity, airway responsiveness and airway response to allergen. *Allergy* 2005; 60: 56–59.
7. *Almqvist C., Worm M., Leynaert B.* Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA2LEN review. *Allergy* 2007; 62: 976–982.
8. *Pagtakhan R.D., Bjelland J.C., Landau L.I. et al.* Sex differences in growth patterns of the airways and lung parenchyma in children. *J. Appl. Physiol.* 1984; 56: 1204–1210.
9. *Johnson C.C., Peterson E.L., Ownby D.R.* Gender differences in total and allergen-specific immunoglobulin E (IgE) concentrations in a population-based cohort from birth to age four years. *Am. J. Epidemiol.* 1998; 147: 1145–1152.
10. *Kulig M., Tacke U., Forster J. et al.* Serum IgE levels during the first 6 years of life. *J. Pediatr.* 1999; 134: 453–458.
11. *Sears M.R., Burrows B., Flannery E.M., Herbison G.P., Holdaway M.D.* Atopy in childhood: I. Gender and allergen related risks for development of hay fever and asthma. *Clin. Exp. Allergy* 1993; 23: 941–948.
12. *Roorda R.J.* Prognostic factors for the outcome of childhood asthma in adolescence. *Thorax* 1996; 51 (suppl. 1): 7–12.
13. *Weller H.H. et al.* Hormonal pattern in bronchial asthma. *Scand. J. Respir. Dis.* 1968; 49: 163–184.
14. *Schatz M., Camargo C.A. Jr.* The relationship of sex to asthma prevalence, health care utilization, and medications in a large managed care organization. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003; 91: 553–558.