

## Клинические особенности и закономерности дебюта бронхиальной астмы у детей

1 – ГОУ ВПО "Сургутский государственный университет Ханты-Мансийского автономного округа-Югры": 628412, Ханты-Мансийский автономный округ-Югра, г. Сургут, пр. Ленина, 1;

2 – МБЛПУ "Центральная городская больница г. Югорска": 628260, Ханты-Мансийский автономный округ-Югра, г. Югорск, ул. Попова, 29

*V.V.Meshcheryakov, E.Yu.Marenko, A.M.Marenko*

## Clinical features and patterns of childhood asthma onset

### Summary

Clinical patterns of childhood asthma onset were investigated retrospectively in 92 children with asthma diagnosed according to the accepted criteria. A subsequence of asthma triggers occurred in early childhood was estimated: the first one is viral respiratory infection followed by non-specific factors and, lastly, allergens. This allows us to consider childhood asthma as a forming disease triggering by recurrent viral bronchitis that promotes development of secondary bronchial hyperreactivity. The latter is the strongest risk factor of asthma in a child with atopic susceptibility. In most cases, bronchial hyperreactivity is determined clinically and indicates a formation of a "shock organ" for allergic inflammation to be manifested in a child with atopic predisposition. The established pattern of asthma onset requires re-evaluation of the respiratory symptoms during follow-up of a child with recurrent bronchial obstruction to timely diagnosis of this disease.

**Key words:** bronchial asthma, children, diagnosis, bronchial hyperreactivity.

### Резюме

На результате ретроспективного анализа 92 случаев установленной на основании общепринятых критериев бронхиальной астмы (БА) у детей исследованы клинические закономерности заболевания в его дебюте. Установлена последовательность появления в раннем возрасте триггеров бронхиальной обструкции: вначале – вирусная респираторная инфекция, затем – неспецифические факторы и в последнюю очередь – аллергены. Это позволяет рассматривать БА у детей как формирующееся заболевание. Пусковым механизмом его формирования являются повторные бронхиты вирусной этиологии, способствующие развитию вторичной гиперреактивности бронхов, появление которой у детей с неблагоприятным атопическим фоном характеризует максимальный риск развития БА. Гиперреактивность бронхов в большинстве случаев выявляется клинически и означает формирование "шокового" органа для реализации аллергического воспаления у ребенка с атопическим фоном. Установленная закономерность клинической симптоматики дебюта БА определяет необходимость повторных оценок респираторных симптомов в динамике наблюдения за ребенком с рецидивами бронхиальной обструкции для своевременной диагностики этого заболевания.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, диагностика, бронхиальная гиперреактивность.

Бронхиальная астма (БА) – самое частое из числа хронических заболеваний респираторного тракта у детей. Вопросы ранней и дифференциальной ее диагностики постоянно находятся в центре внимания ученых и практических врачей [1]. Наибольшие сложности возникают при первичной постановке диагноза, особенно в раннем возрасте [1–3]. Среди причин поздней диагностики БА следует выделить объективные сложности, связанные со схожестью клинической картины в дебюте заболевания с другими хроническими и рецидивирующими болезнями органов дыхания у детей раннего возраста, сопровождающимися бронхообструктивным синдромом (БОС) [2, 3]. Повышение качества первичной диагностики БА у детей – важная научно-практическая задача. Ее решение должно включать в себя дальнейшее исследование закономерностей клинических проявлений заболевания в его дебюте.

Целью исследования явилась оптимизация ранней диагностики БА у детей на основе изучения особенностей динамики клинической симптоматики в дебюте заболевания.

### Материалы и методы

Было проведено сплошное одномоментное ретроспективное исследование – анализ 92 случаев БА у детей ( $n = 80$ ) и подростков ( $n = 12$ ), находившихся на диспансерном учете по поводу этого заболевания в детской поликлинике центральной городской больницы г. Югорска Ханты-Мансийского автономного округа-Югры (основная группа). Во всех случаях диагноз верифицирован на основании критериев заболевания, изложенных в Национальной программе "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика" [1]. У всех пациентов было проведено аллергологическое тестирование, у детей старше 5 лет осуществлялась спирография, включая бронходилатационный и провокационный (физическая нагрузка) тесты. Материалом для анализа клинической симптоматики БА служили амбулаторные карты больных (форма 112/у), все выписки из стационара и результаты анкетирования родителей, проведенного после их информированного согласия. Анкеты включали в себя вопросы о клинических

проявлениях болезни в ее динамике. Далее осуществлялся опрос родителей во время поликлинического приема пациентов, на котором уточнялись данные амбулаторных карт и результаты анкетирования. На каждого пациента заполнялась экспертная карта, данные которой позволяли оценить симптоматику БА в каждом конкретном случае: клинические особенности симптомов в динамике, начиная с 1-го эпизода заболевания. Группа сравнения состояла из 90 здоровых детей. Критерии включения в нее были следующими: отсутствие БА, наличие рецидивов БОС инфекционной этиологии в раннем возрасте и возраст 10–14 лет (для исключения возможности попадания в данную группу детей с развитием БА в возрасте старше 3 лет).

Статистическая обработка материала осуществлялась методами Манна–Уитни, конкордации,  $\chi^2$ , определением чувствительности (Se), специфичности (Sp), прогностической ценности положительного (PVP) и отрицательного результатов (PVN), диагностической эффективности (ДЭ) [4, 5].

## Результаты и обсуждение

Анализ амбулаторных карт пациентов с БА позволил выявить общую закономерность – в листе уточненных диагнозов диагнозу БА предшествовали повторные эпизоды обструктивного бронхита в раннем возрасте. В настоящее время считается, что рецидивы вирусных инфекций нижних дыхательных путей в форме обструктивных бронхитов в раннем возрасте повышают риск развития БА, запуская ряд последовательных механизмов, способствующих формированию этого заболевания, сохраняя в дальнейшем свою триггерную значимость [6–9]. При этом возникают вопросы, каким образом эти механизмы влияют на клинические проявления и существуют ли закономерности динамики симптомов в дебюте БА. Актуальность данной проблемы заключается и в том, что диагностика бронхита в раннем возрасте в случае установления в дальнейшем БА нередко расценивается как врачебная ошибка. Следует подчеркнуть, что именно обструктивный бронхит инфекционной этиологии занимает 1-е место среди заболеваний, с которыми приходится дифференцировать БА у детей до 3 лет [2, 3, 9].

Для ответа на поставленный вопрос был, во-первых, осуществлен сравнительный анализ клинических симптомов и данных анамнеза у детей основной группы и группы сравнения, во-вторых, исследована симптоматология болезни в ее динамике, начиная с 1-го эпизода БОС, у детей основной группы.

Среди предрасполагающих к развитию БА наиболее диагностически значимыми у детей с повторными эпизодами обструктивного бронхита оказались неблагоприятная наследственность по БА и / или атопии (Se = 80,4 %, Sp = 72,2 %, PVP = 74,7 %, PVN = 78,3 %, ДЭ = 76,3 %), атопический дерматит (АД) и / или рецидивирующие кожные аллергические реакции (Se = 88,0 %, Sp = 81,1 %, PVP = 78,2 %, PVN = 70,2 %, ДЭ = 84,6 %), аллергический рино-

конъюнктивит (Se = 47,8 %, Sp = 95,6 %, PVP = 91,6 %, PVN = 64,2 %, ДЭ = 71,7 %), частота рецидивов БОС > 3 раз в год (Se = 46,7 %; Sp = 90,9 %; PVP = 89,5 %; PVN = 59,7 %; ДЭ = 71,7 %), повышенный уровень общего IgE (Se = 65,0 %, Sp = 77,8 %, PVP = 75,0 %, PVN = 68,6 %, ДЭ = 71,5 %), которые следует рассматривать как предикторы БА у детей с рецидивами БОС инфекционной этиологии. У наблюдаемых нами пациентов появление первых проявлений АД было зарегистрировано в среднем в 3 мес., а первые признаки респираторной аллергии в форме риноконъюнктивита – в 4 года (оба показателя – по величине медианы;  $p < 0,001$ ). Экспертный диагноз БА у детей основной группы соответствовал среднему (медиана) возрасту детей 3 года 7 мес. при отсутствии статистически значимых различий с возрастом манифестации риноконъюнктивита ( $p > 0,05$ ). Это в полной мере согласуется с существующим представлением о трансформации аллергической патологии с ростом ребенка – "атопическом марше" [10]. При этом именно АД является "стартовым" аллергическим заболеванием у детей с ранней его манифестацией и преимущественно пищевой сенситизацией. Среди пациентов основной группы АД встречался у 71 ребенка (77,1 %), острые кожные аллергические реакции – у 10 детей (10,9 %).

Следует отметить недостаточный уровень выявляемости врачами первичного звена здравоохранения выше перечисленных предикторов БА на этапе до официального установления диагноза этого заболевания при повторных рецидивах БОС. Указание на наличие неблагоприятной наследственности по БА и / или атопии имелось только у 40 из 74, имевших таковую по данным экспертизы (54,1 %), выявляемость аллергического риноконъюнктивита составила 53,6 %, что свидетельствует о дефектах сбора анамнеза. Несмотря на документируемую данными амбулаторных карт высокую выявляемость кожных проявлений аллергии (96,3 %), в абсолютном большинстве случаев врачи амбулаторно-поликлинического звена не связывали факт имеющих место клинических проявлений атопии с рецидивами БОС. Этим отчасти можно объяснить несвоевременную диагностику БА в 96,7 % случаях (среднее время "запаздывания" диагноза по величине медианы составило 3 года).

Анализ времени появления провоцирующих респираторные симптомы факторов позволил выявить следующие закономерности. В абсолютном большинстве случаев (у 87 из 92 – 94,6 %) 1-й эпизод БОС был связан с респираторной инфекцией, подтверждением чему служили такие клинические симптомы, как лихорадка, интоксикация и катаральные явления верхних дыхательных путей в остром периоде болезни. В дальнейшем в большинстве случаев отмечалось появление БОС и без признаков респираторной инфекции, хотя последняя по-прежнему продолжала выполнять роль триггера БОС практически у всех детей. Представленные на рис. 1а гистограммы распределения детей по возрасту появления 1-го эпизода БОС с признаками инфекции и без нее

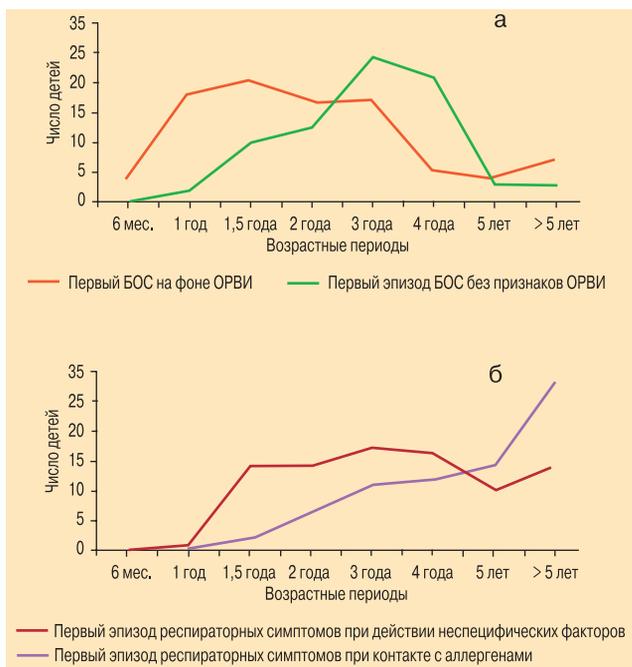


Рис. 1: а – распределение возраста детей с БА на момент регистрации 1-го эпизода БОС на фоне ОРВИ и 1-го эпизода без признаков респираторной инфекции; б – распределение возраста детей с БА на момент регистрации 1-го эпизода БОС при действии неспецифических факторов и при контакте с аллергенами

наглядно демонстрируют установленную закономерность. Средняя разница между возрастом детей при первых эпизодах БОС с симптомами респираторной инфекции и без ее признаков по величине медианы составила 12 мес. Анализ эпизодов респираторных симптомов, включая БОС, не связанных с признаками респираторной инфекции, позволил выделить 2 основные группы триггеров – неспецифические факторы и аллергены. Распределение детей по времени появления 1-го эпизода клинически значимых проявлений гиперреактивности бронхиального дерева (ГБД) и респираторных симптомов при контакте с аллергенами доказывает, что в абсолютном большинстве случаев первыми из числа неинфекционных триггеров появляются респираторные симптомы в ответ на действие неспецифических факторов, позже (в среднем через 13 мес. по величине медианы) они регистрируются при контакте с аллергенами (рис. 1б).

Таким образом, анализ триггеров БОС у детей в дебюте БА позволил выявить последовательность их появления с течением заболевания и ростом ребенка. Первой регистрировалась связь респираторных симптомов с респираторной инфекцией, затем появлялись признаки ГБД, в последнюю очередь от-

мечена триггерная значимость аллергенов (таблица). Установленный методом конкордации высокий и статистически значимый уровень "согласованности" указанной последовательности (коэффициент Кенделла  $W = 0,92$ ;  $p < 0,001$ ) подтверждает объективность выявленной закономерности. При этом появление новых триггеров сопровождалось увеличением числа предшествующих эпизодов БОС ( $\chi^2 = 12,5$ ;  $p < 0,001$ ).

Весьма важным представляется факт частой регистрации клинически значимых признаков ГБД, поскольку провокационные тесты с медиаторами воспаления (метахолин, гистамин и др.) в раннем детском возрасте не используются. Известно, что ГБД является важным звеном патогенеза БА [11, 12]. Формированию ГБД способствует ряд факторов эндо- и экзогенной природы, среди которых наиболее важное значение имеют рецидивы респираторных инфекций, курение, гастроэзофагеальный рефлюкс и наследственность, причем роль рекуррентных респираторных инфекций при этом является ведущей [6, 12–14].

По данным экспертизы первичной документации, анкетирования и ретроспективного опроса родителей у наблюдаемых нами детей с БА, клинически значимые признаки ГБД появлялись на определенном этапе болезни у 83 (90,2 %) пациентов. К сожалению, следует отметить низкий уровень выявления ГБД врачами-педиатрами поликлиники – в амбулаторных картах было указание на наличие респираторных симптомов (кашель, свистящее дыхание или одышка) при действии неспецифических факторов только у 5 из 83, имевших клинические проявления ГБД на этапе до официального установления диагноза (6,02 %). В качестве неспецифических триггеров 1-е место по частоте занимала физическая активность (58 из 83 – 69,9 %), 2-е – смена температуры воздуха (45 из 83 – 54,2 %), 3-е – метеозависимость (35 из 83 – 29,1 %), реже встречалось психоэмоциональное напряжение (4 из 83 – 4,82 %). При этом чаще отмечалась зависимость респираторных симптомов от нескольких неспецифических факторов (рис. 2), прежде всего – сочетание физической нагрузки и смены температуры воздуха (в большинстве случаев – при возвращении с улицы в теплое помещение в холодное время года). Известно, что в формировании и поддержании ГБД при БА у детей важное значение имеет пассивное курение [12]. В наблюдаемой нами группе пациентов с БА факт пассивного курения в дебюте болезни установлен у 70 из 92 пациентов (76,1 %).

Таблица  
Средний возраст появления БОС во взаимосвязи с различными провоцирующими факторами и среднее число предшествующих рецидивов БОС

Показатели	Связь с ОРВИ (1)	Связь с действием неспецифических факторов (2)	Связь с действием аллергенов (3)
Средний возраст (по величине медианы) 1-го эпизода БОС	1 год 6 мес.*	2 года 6 мес.***	3 года 7 мес.**
Среднее число предшествующих эпизодов БОС (по величине медианы)	1*	6***	9**

Примечание: различия по критерию Манна-Уитни достоверны: \* – при сравнении между факторами 1 и 2; \*\* – 1 и 3; \*\*\* – 2 и 3.

Описанная динамика клинических симптомов характеризует БА как формирующееся заболевание. С другой стороны, это объясняет объективную сложность своевременной диагностики БА в раннем возрасте – установив однажды обструктивный бронхит вирусной этиологии, врач-педиатр продолжает по инерции ставить этот диагноз, несмотря на появление новых симптомов болезни. Основные звенья патогенеза формирования БА у детей с учетом описанных закономерностей представлены на рис. 3. Важным этапом на пути формирования БА в детском возрасте является развитие вторичной ГБД, в первую очередь, под влиянием повторных эпизодов вирусного воспаления в нижних дыхательных путях. Появление симптомов ГБД, которая в большинстве случаев у детей устанавливается анамнестически, имеет большое значение с точки зрения своевременной диагностики БА, поскольку означает формирование "шокового органа" для реализации аллергического воспаления у ребенка с атопическим фоном. Впоследствии ГБД поддерживается и прогрессирует и под влиянием самого аллергического воспаления в бронхиальном дереве. Поэтому в клинической практике необходимо своевременно уловить этот важный с точки зрения диагностики БА симптом. Появление четкой связи таких респираторных симптомов, как кашель, свистящее дыхание и / или экспираторная одышка с действием уже конкретных аллергенов обладает наибольшей специфичностью (Se = 68,5 %, Sp = 98,9 %, PVP = 98,4 %, PVN = 75,4 %, ДЭ = 83,7 %) и делает диагноз БА практически абсолютным, поскольку отражает саму суть болезни. При этом важную роль в реализации указанных механизмов играет наследственная предрасположенность, с которой связано формирование не только атопии, но и ГБД [15].

Появление клинически значимой ГБД характеризуется большей чувствительностью, но меньшей специфичностью (Se = 90,2 %, Sp = 71,1 %, PVP = 77,6 %, PVN = 96,9 %, ДЭ = 80,7 %), так как последняя встречается не только при БА: в группе сравнения ГБД отмечалась в анамнезе во время рецидивов БОС инфекционной этиологии как преходящее явление у 38 из 90 детей (42,2 %). Это согласуется с данными С.М.Гавалова и Л.Ф.Казначеевой о том, что респираторные вирусные инфекции способны провоцировать у ранее здоровых лиц формирование временной ГБД, которая может регрессировать

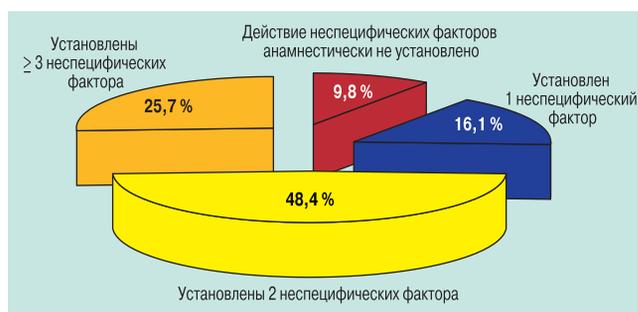


Рис. 2. Структура детей в дебюте БА по количеству установленных анамнестически причинно-значимых неспецифических факторов (n = 92)

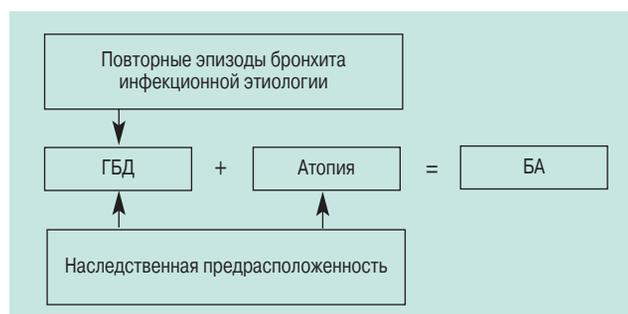


Рис. 3. Основные звенья патогенеза формирования БА у детей раннего возраста

через 4–6 нед. после выздоровления [13]. Нами установлена наиболее высокая специфичность для диагностики БА у детей с рецидивами БОС сочетания клинических проявлений ГБД с неблагоприятным атопическим фоном (неблагоприятная наследственность, наличие аллергических заболеваний или повышенный уровень IgE; Se = 50,4 %, Sp = 99,0 %, PVP = 99,0 %, PVN = 58,4 %, ДЭ = 64,7 %).

К сожалению, не всегда, даже при наводящих вопросах родителям, удается установить клинически значимые триггеры БА – признаки ГБД или конкретный аллерген. Отсутствие явной зависимости клинически значимых симптомов от действия неспецифических факторов или аллергенов еще не означает отсутствия БА, поскольку ГБД может быть скрытой, а прямые указания на связь одышки с действием аллергенов встречаются чаще при эпидермальной, пылевой и пищевой сенсибилизации. В то же время о связи одышки с действием таких важных триггеров БА, как бытовые аллергены (в частности, клещ домашней пыли), можно судить лишь по косвенным признакам (ночные приступы без лихорадки, наличие шерстяных ковров, открытых книжных полок и использование перьевой подушки). Поэтому в большинстве случаев для того, чтобы заподозрить формирующуюся БА, вполне достаточно установить факт появления респираторных симптомов не только в связи с ОРВИ и провести аллергологическое обследование.

## Заключение

Таким образом, возвращаясь к поставленному в начале обсуждения данной темы вопросу, следует подчеркнуть, что БА у детей – это формирующееся в рамках определенного временного интервала заболевание, клиническим отражением чего является описанная динамика клинической симптоматики.

В большинстве случаев БА у детей раннего возраста дебютирует в форме повторных обструктивных бронхитов инфекционной этиологии. Наиболее значимыми и доступными для выявления в условиях первичного звена здравоохранения предикторами БА у детей с рецидивами БОС инфекционной этиологии являются неблагоприятная наследственность по атопии и / или БА, наличие аллергических заболеваний (чаще – атопический дерматит) и повышенный уровень IgE.

Рецидивы обструктивного бронхита инфекционной этиологии способствуют развитию вторичной ГБД, появление которой у детей с неблагоприятным атопическим фоном характеризует максимальный риск формирования БА.

Описанную закономерность изменения причинной зависимости БОС (связь с респираторной инфекцией → симптомы ГБД → зависимость респираторных симптомов от действия аллергенов) следует учитывать в диагностическом процессе при новых рецидивах бронхиальной обструкции. Это определяет необходимость переоценки респираторных симптомов при динамическом наблюдении за ребенком с повторным использованием разработанных ранее информативных дифференциально-диагностических схем и алгоритмов [2, 3, 9] для своевременной диагностики БА.

## Литература

1. Национальная программа: Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика. 3-е изд. М.: Атмосфера; 2008.
2. Мизерницкий Ю.Л. Бронхиальная астма у детей раннего возраста. В кн.: Каганов С.Ю. (ред.). Бронхиальная астма у детей. М.: Медицина; 1999. 199–212.
3. Зайцева О.В. Бронхообструктивный синдром у детей. Педиатрия 2005; 4: 94–104.
4. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
5. Артюхов И.П. (ред.) Применение метода экспертных оценок в научных исследованиях и в практической деятельности: Учеб. пособие для врачей. Красноярск: КрасГМА; 2008.
6. Геппе Н.А., Селивёрстова Н.А., Малышев В.С. и др. Причины бронхиальной обструкции у детей и направления терапии. Рус. мед. журн. Педиатрия 2011; 22: 21–25.
7. Кондюрина Е.Г., Елкина Т.И., Зелинская В.В. ОРВИ и бронхиальная астма. Лечащий врач 2005; 9: 28–32.
8. Devulapalli C.S., Carlsen K.C., Haland G. Severity of obstructive airways disease by age 2 years predicts asthma at 10 years of age. Thorax 2008; 63: 5–34.
9. Martinez F.D. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. Pediatrics 2002; 109: 362–367.
10. Балаболкин И.И. Атопия и аллергические заболевания у детей. Педиатрия 2003; 6: 99–102.
11. Применение фармакологических тестов на выявление гипервосприимчивости бронхов у детей, больных бронхиальной астмой: Пособие для врачей. Коростовцев Д.С., Лукина О.Ф., Трусова О.В. и др. М.; 2004.
12. Деев И.А., Петровский Ф.И., Огородова и др. Гиперреактивность дыхательных путей при БА: основы патогенеза. Бюлл. Сиб. мед. 2004; 4: 65–74.
13. Казначеева Л.Ф., Гавалов С.М. Нарушение бронхиального тонуса у детей, перенесших острое бронхолегочное заболевание. Аллергология 2001; 2: 22–25.
14. Царькова С.А., Цой А.Н., Архипов В.В. Гиперреактивность дыхательных путей при респираторных инфекциях у детей: механизмы развития, клиническое значение и профилактика: Учеб.-метод. пособие. Екатеринбург: УГМА; 2004.
15. van Eerdevorgh P., Little R.D., Dupreis J. Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. Nature 2002; 418: 426–430.

### Информация об авторах

Мещеряков Виталий Витальевич – д. м. н., проф., зав. кафедрой детских болезней факультета последипломного образования врачей медицинского института ГОУ ВПО "Сургутский государственный университет Ханты-Мансийского автономного округа-Югры"; тел.: (3462) 23-40-24; e-mail: maryvitaly@yandex.ru  
Маренко Екатерина Юрьевна – к. м. н., врач детской поликлиники МБЛПУ "Центральная городская больница города Югорска"; тел.: (34675) 6-78-04; e-mail: amarenko@mail.ru  
Маренко Андрей Михайлович – зав. поликлиникой МБЛПУ "Центральная городская больница города Югорска"; тел.: (34675) 6-78-04; e-mail: amarenko@mail.ru

Поступила 16.01.12  
© Коллектив авторов, 2012  
УДК 616.248-053.2-036.1