

УДК 614.248-053.4-085.234

ФЕНОТИПЫ ФОРМИРОВАНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Э.Б.Белан, ВолГМУ, кафедра клинической фармакологии и ИТ,

Т.Л.Садчикова, МУЗ«КДП аллергологии и клинической иммунологии»

Бронхиальная астма (БА) представляет наиболее частую форму хронической патологии у дошкольников. Несмотря на успехи, достигнутые в области ее лечения, общемировой тенденцией последних десятилетий остается неуклонный рост заболеваемости [1], что приводит к необходимости сосредоточения усилий на разработке профилактических стратегий. Вместе с тем успешность превентивных мероприятий во многом обеспечивается их адекватной адресацией, которая, в свою очередь, базируется на правильном определении групп риска по развитию заболевания.

Цель работы. В ретроспективном исследовании изучить фенотипы формирования БА у дошкольников с целью определения групп риска по развитию заболевания.

Материалы и методы. Проведен анализ 182 амбулаторных карт детей, у которых к 6-летнему возрасту была диагностирована БА. Регистрировалась патология, предшествующая развитию заболевания, возраст дебюта астмоподобных симптомов (АС) и диагностики БА, наличие атопических заболеваний у родственников, маркеры атопии в периферической крови, определяемые до развития БА.

Результаты и их обсуждение. Проведенный анализ позволил установить существование, как минимум, 7 фенотипов, которые могут быть объединены в 3 группы.

1. Атопические фенотипы.

У 117/182 (64,3%) больных до развития БА диагностирована неастматическая атопическая патология. Наиболее многочисленной оказалась группа детей, страдающих АтД (96/117, 82,1%). При этом у 45/96 (46,9%) человек АтД сочетался с АР (фенотип «АтД-АР»), а у 9/96 (9,4%) в течение 1 года, предшествующего постановке диагноза БА, регистрировались частые эпизоды ОРВИ (фенотип «АтД-ОРВИ»). У 42/96 (43,8%) АтД не был отягощен патологией верхних дыхательных путей (фенотип «АтД»).

Основные характеристики фенотипов данной группы представлены в табл. 1 и рис.1.

Таблица 1

Характеристика различных фенотипов формирования БА у детей при атопическом варианте

	Фенотип «АтД»	Фенотип «АтД-АР»	Фенотип «АтД- ОРВИ»	Фенотип «АР»
--	------------------	---------------------	---------------------------	-----------------

	(n=42)	(n=45)	ОРВИ» (n=9)	(n=21)
Персистенция АтД в возрасте старше 1 г, %	19	31,1	66,7	
Возраст дебюта АР, г		2,4±0,21		2,6±0,19
Возраст дебюта АС, г	2,90±0,25	2,2±0,16	2,9±0,39	4,2± 0,18
Возраст диагностики БА, г	3,7±0,27	4,1±0,18	4,4±0,24	5,00±0,00
Наличие атопии у родственников, %	66,7	75,0	75,0	80,0
Наличие БА у родственников, %	20,0	45,5	44,4	20,0

Полученные данные свидетельствуют о том, что развитие БА у детей с АтД представляет единый процесс, определяемый как «феномен качелей» (смена кожных проявлений респираторными формами аллергии) при «атопическом марше» [2].

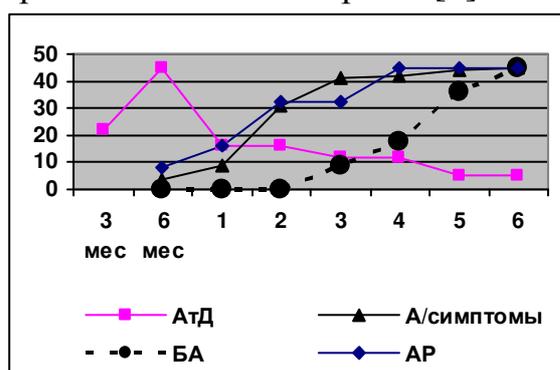


Рис. 1 а) динамика атопического процесса при фенотипе «АтД-АР»

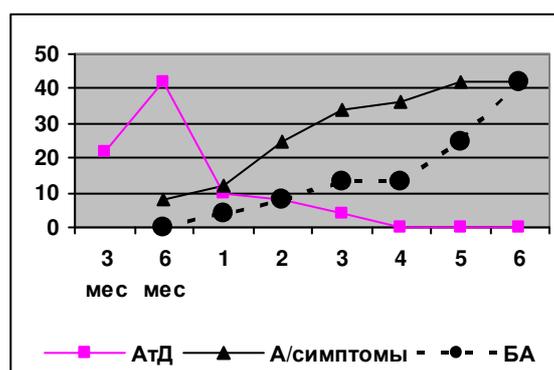


Рис.1 б) динамика атопического процесса при фенотипе «АтД»

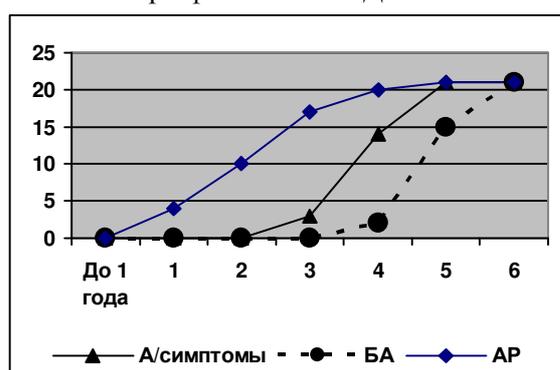


Рис.1 в) динамика атопического процесса при фенотипе «АР»

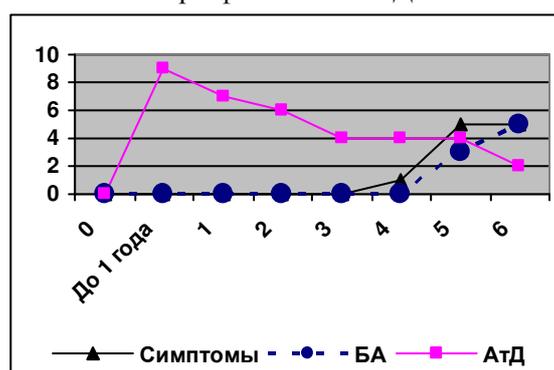


Рис. 1 г) динамика атопического процесса при фенотипе «АтД-ОРВИ»

Сочетание АтД и АР представляет наиболее агрессивный фенотип («АтД-АР») формирования БА у дошкольников. Он характеризуется широким спектром атопических проявлений, наиболее ранним дебютом астматических симптомов ($p < 0,05$) по сравнению с остальными вариантами, а также большей продолжительностью персистенции кожных

проявлений по сравнению с «АтД» ($p < 0,05$). Не исключено, что он связан с более сильным атопическим/астматическим генотипом, поскольку семейный астматический анамнез регистрировался в данном случае в 2 раза чаще, чем при монопроявлениях атопии в виде АтД или АР.

У 21/117 (17,9%) развитию астмы предшествовал АР (фенотип «АР»). Его роль как самостоятельного фактора риска БА у детей в настоящее время не доказана, и варьирует в зависимости от исходного состояния ребенка [3, 4, 5]. Данный фенотип характеризовался самым поздним стартом АС и возрастом диагностики БА, однако возраст манифестации АР не отличался от такового при «АтД-АР». Вместе с тем АС в последнем случае дебютировали одновременно с ринитом, а при фенотипе «АР» - только спустя 1,5-2 года. Данный факт не позволяет рассматривать данные симптомы исключительно как проявление неспецифической ГРБ при АР.

Таким образом, «АтД»-фенотип формирования астмы у дошкольников связан, вероятно, с прогрессированием системного атопического процесса и «аллергическим маршем», в то время как для АР хорошо известен путь «один тракт – одна болезнь» [6]. Сочетание патологии при фенотипе «АтД-АР» предполагает возможность обоих механизмов, делающих фенотип наиболее агрессивным; имеющиеся данные позволяют предположить наиболее сильный тип наследования заболевания в данной группе.

II. ОРВИ-ассоциированный фенотипы

60/182 (32,9%) детей до момента диагностики БА не имели указаний на наличие какую-либо формы атопической патологии, а развитию астмы у них предшествовали обструктивные заболевания дыхательных путей (в том числе, у 73,3% рецидивирующий обструктивный бронхит, 6,7% острый обструктивный бронхит, у 8,3% - острый бронхиолит в возрасте до 1 года, требовавший госпитализации). По данным Зайцевой О.В., группу риска по развитию БА составляет половина этих больных. При этом максимально увеличивают вероятность развития астмы у них семейный атопический анамнез, АтД или пищевая аллергия, а также с рецидивы БОС на первом году жизни [7].

Основные характеристики фенотипов данной группы представлены в табл. 2.

Таблица 2

ОРВИ-ассоциированный фенотип формирования БА у детей дошкольного возраста

	ОРВИ+БОС\leq4 раз/год (n=19)	ОРВИ+БОС$>$4 раз/год (n=41)
Возраст дебюта АС, г	2,6\pm0,41	3,7\pm0,22

Возраст БА, г	диагностики		3,6±0,37	5,07±0,14
Наличие родственников, %	БА	у	26,3	43,5
Наличие родственников, %	атопии	у	73,7	78,0

Клинически данный фенотип характеризовался несколько более поздним дебютом и диагностикой заболевания, чем при АтД-вариантах, однако более ранней относительно «АР». Вместе с тем у детей с частыми (более 4 за год) эпизодами ОРВИ, предшествовавшими дебюту бронхообструктивной симптоматики (19/60, 31,7%), АС манифестировали на 1 год, а БА диагностирована на 1,5 года раньше, чем у остальных детей (табл.2).

Обращает внимание, что почти половина (43,5%) детей, не входящих в категорию часто болеющих, имели близких родственников с БА. Можно предположить, что при наличии сильного астматического генотипа БА развивается даже при участии минимального количества факторов риска, в то время относительно слабая наследственность требует дополнительных триггеры, в частности, инфекционных.

К сожалению, в используемых источниках отсутствовали сведения об этиологии респираторной патологии, однако известно, что к развитию клиники обструктивного бронхита у дошкольников приводят респираторные вирусы, реже хламидийная и микоплазменная инфекция [7, 8, 9, 10, 11, и др.].

Представляется вероятным, что развитие БА по данному фенотипу начинается с нарушения элиминации возбудителя [М-9, К-8, К-9, G-1 и др.] вследствие различных нарушений иммунного ответа [12]. В формировании неспецифического воспаления принимают участие, в том числе, клетки, обеспечивающие баланс про- и противоаллергических цитокинов (макрофаги, Th1-, Th2- и В- лимфоциты). У лиц с атопическим характером иммунного ответа при этом в очаг привлекается избыточное количество эозинофилов, а среди CD4+-лимфоцитов преобладают Th2-клетки. С другой стороны, повышенная проницаемость инфицированной слизистой облегчает прохождение аэроаллергенов в подслизистый слой, формирование сенсibilизации к ним и быстрое развитие аллергического процесса в бронхах. Дополнительную роль может играть собственное проастматическое действие инфекционного возбудителя [11].

Обращает внимание, что у 54/60 детей с ОРВИ-ассоциированным фенотипом до верификации диагноза «БА» имели место эозинофилия периферической крови, повышенные значения общего IgE, положительное тестирование с аллергенами и/или семейный атопический анамнез. Данный факт позволяет предположить, что несмотря на отсутствие атопических заболеваний у этой категории больных, дети имеют предрасположенность к ним.

III. Фенотип «без клинических предикторов». 5 человек, из числа тех у кого к 6-летнему возрасту диагностирована БА, до развития заболевания не имели атопических или респираторных проявлений.

Данный фенотип отличал более поздний старт АС ($4,8 \pm 0,11$) и БА ($5,4 \pm 0,27$) по сравнению с другими группами. Не исключено, что он не является характерным для детей младшей возрастной группы, а обозначает начало формирования заболевания по пути, более свойственному для младших школьников и подростков. Обращает внимание также меньшая продолжительность периода между дебютом астматических симптомов и официальным подтверждением диагноза. Очевидно, это связано с достижением детьми возраста, позволяющего однозначно верифицировать диагноз «БА».

Несмотря на отсутствие клинических симптомов до развития БА, все дети имели один и более маркеров атопии, а у 4/5 атопические заболевания диагностированы у близких родственников.

Выглядит целесообразным более глубокое изучение фенотипа. Возможно, появятся основания его для определения как базирующегося на семейном атопическом анамнезе, о вероятности существования которого говорят некоторые исследователи [3, 5 и др.].

Заключение. Таким образом, формирование БА у дошкольников может идти в двух направлениях. В первом случае имеет место прогрессирование неастматической атопической патологии, во втором – трансформация неспецифического противомикробного воспаления в аллергической у предрасположенных к атопии лиц.

Учитывая данные литературы о роли АтД как мажорного фактора риска БА у детей [5], а также невозможность прогнозирования конкретного варианта его течения в дальнейшем (развитие АР или частых ОРВИ), целесообразно объединить детей, страдающих АтД, в самостоятельную группу риска по развитию БА вне зависимости от сопутствующей патологии, но с учетом ее наличия.

Второй вариант развития аллергического поражения нижних отделов дыхательных путей может иметь место в результате трансформации неспецифического противомикробного воспаления у лиц с предрасположенностью к атопии.

Фенотип «без клинических предикторов» нетипичен для младшей возрастной группы.

На основании полученных данных среди детей дошкольного возраста целесообразно выделить 3 группы риска по развитию БА: больные АтД или АР; дети с повторными эпизодами ОРВИ-ассоциированных бронхообструкций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы/Под ред. Чучалина А.Г. – М.: Издательство «Атмосфера», 2002. -160
2. Novembre E, Cianferoni A., Lombardi E. et al. Natural history of “intrinsic” atopic dermatitis//Allergy. - 2001.- V.56. - pp.452-463.
3. Silverman M. Markers of early asthma/Parallel session “Asthma and allergy – early markers and predictors” at International Paediatric Respiratory and Allergy Congress. April 1-4, 2001; Prague, Czech Republic
4. Castro-Rodrigues JA, Holberg CJ, Wright AL et al. A clinical Index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezings// Am. J. Res. Crit. Care Med. – 2000. – V.162. - pp.1403-6
5. Martinez FD. Is prevention of asthma possible?/Parallel session “Asthma and allergy – early markers and predictors” at International Paediatric Respiratory and Allergy Congress. April 1-4, 2001; Prague, Czech Republic
6. Bousquet J., Vignola A.M., Demoly P. Allergic inflammation of upper and lower airways: a continuum of disease? //Eur. Respir. Mon. – 2003. - V.23. - pp.211-22
7. Зайцева О.В. Бронхиальная астма у детей (факторы риска, принципы первичной и вторичной профилактики). Автореф...докт. мед. наук, Москва, 2001. - 47 с
8. Martinez FD, Helms PJ. Types of asthma and wheezing//Eur. Respir. J. - 1998. – V. 12, Suppl. 27. – pp. 3-8
9. Kimpen JLL, Simoes EA. RSV and reactive airway disease// Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2001. – V.163 (4). - p.1
10. Kaur B, Anderson HR, Austine J. Prevalence of asthma symptoms, Diagnosis, And treatment in 12-14 year old children across Greate Britain (ISAAC UK)// BMJ. - 1998. V. 316. – pp. 118-124
11. Gern JE, Busse WW. The role of viral infections in the natural history of asthma// J. Allergy Clin. Immun. – 2000. - V.106. - 201-12
12. Белан Э.Б., Садчикова Т.Л. Недостаточность интерферона-гамма как фактор риска персистенции РСВ-инфекции у детей с атопическим дерматитом.//В сб.: Мат. IX Всероссийского форума с международным участием «Дни иммунологии в Петербурге 2005», СПб. 2005, с. 152.

