

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ НА ТЕРРИТОРИИ КУРСКОЙ ОБЛАСТИ

Серёжкина А.В., Булка А.А., Хмелевская И.Г., Разинькова Н.С., Миненкова Т.А., Емельянова Т.А., Щербинина А.В., Громов Р.Е.

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, e-mail: annvoral@rambler.ru

Бронхиальная астма - гетерогенное полиэтиологическое заболевание, представленное разнообразием клинических фенотипов. В последние годы данное заболевание имеет тенденцию к росту среди детей. Особенно важным является то, что БА зачастую ведет не только к снижению качества и продолжительности жизни на 10 лет, но и инвалидизации в раннем возрасте. Поэтому изучение генетических, средовых факторов конкретного региона и клинико-функциональных особенностей течения БА позволит предотвратить возникновение патологии и уменьшить частоту обострений. С этой целью нами был исследован уровень эозинофилов и общего IgE в крови, которые помогают оценить эффективность терапии и спрогнозировать течение заболевания, также проведен корреляционный анализ связи степени тяжести БА с уровнем сывороточных маркеров. С родителями детей было проведено анкетирование для выявления роли экзогенных факторов в возникновении БА и наследственной предрасположенности к заболеванию. Были собраны анамнестические данные, позволяющие установить связь возникновения БА с перенесенными заболеваниями, особенности протекания заболевания и возраст манифестации. Вне периода обострения для каждого пациента было произведено исследование с набором стандартных аллергенов: бытовые, пищевые и пыльцевые, и определен спектр сенсибилизации к различным аллергенам.

Ключевые слова: бронхиальная астма, эозинофилы, IgE, аллергопробы, экзогенные факторы, атопия.

CLINICAL AND ANAMNESTIC FEATURES AND FUNCTIONAL MANIFESTATIONS OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN IN THE KURSK REGION

Serezhkina A.V., Bulka A.A., Khmelevskaya I.G., Razinkova N.S., Minenkova T.A., Emelyanova T.A., Shcherbinina A.V., Gromov R.E.

Federal State Educational Institution of the Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk, e-mail: annvoral@rambler.ru

Bronchial asthma is a heterogeneous polyetiological disease represented by a variety of clinical phenotypes. In recent years, this disease has a tendency to increase among children. It is especially important that BA often leads not only to a decrease in the quality and life expectancy by 10 years, but also to disability at an early age. Therefore, the study of genetic, environmental factors of a particular region and the clinical and functional features of the course of BA will prevent the occurrence of pathology and reduce the frequency of exacerbations. For this purpose, we studied the level of eosinophils and total IgE in the blood, which help to assess the effectiveness of therapy and predict the course of the disease, and also conducted a correlation analysis of the relationship between the severity of BA and the level of serum markers. A survey was conducted with the parents of children to identify the role of exogenous factors in the occurrence of asthma and hereditary predisposition to the disease. Anamnestic data were collected to establish the relationship between the onset of asthma and previous diseases, the features of the course of the disease, and the age of manifestation. Outside the exacerbation period, a study was performed for each patient with a set of standard allergens: household, food and pollen, and a spectrum of sensitization to various allergens was determined.

Keywords: bronchial asthma, eosinophils, IgE, allergy tests, exogenous factors, atopy.

В соответствии с определением «Глобальной инициативы по борьбе с астмой», бронхиальная астма (БА) – гетерогенное полиэтиологическое заболевание, которое характеризуется хроническим воспалением респираторных путей, ограничением скорости

воздушного потока на выдохе и наличием симптомов, которые со временем могут меняться по степени выраженности.

БА является самым распространенным хроническим заболеванием с тенденцией к росту среди детей, она широко распространена во всех странах, особенно с высоким уровнем экономического развития. Поэтому в 1992 году для контроля и детального изучения заболеваемости БА во всем мире была создана программа «Международное исследование астмы и аллергии у детей», которая в последующем была трансформирована в «Глобальную сеть астмы» (The Global Asthma Network). По ее данным, на 2018 год насчитывалось 339 млн людей, страдающих БА. ВОЗ прогнозирует увеличение заболеваемости к 2025 году еще на 100 млн человек. Особенно важным является то, что БА зачастую ведет не только к снижению качества жизни, но и инвалидизации в раннем возрасте и сокращению продолжительности жизни на 10 лет [1]. В ходе исследования Центра по контролю и профилактике болезней в США в 2013 году было определено, что на пациентов в возрасте 0-4 лет приходится 4,2% случаев заболеваний БА, 5-14 лет – 9,9%, 15-18 лет – 8,6% [2].

По данным статистики, в Курской области на 2017 было выявлено 8413 пациентов с БА (749,2 случая на 100 тыс. населения), но при тенденции к росту этот показатель остается ниже, чем в среднем по Российской Федерации.

БА представляет собой заболевание, которое представлено множеством клинических фенотипов. Биомаркеры, служащие для выявления фенотипа БА, определяются в бронхиальном биоптате, мокроте, бронхиальных смывах, выдыхаемом воздухе, крови и моче.

Для сбора некоторых маркеров существуют методологические проблемы, не позволяющие их использовать повсеместно [3]. Так, при анализе выдыхаемого воздуха учитывается содержание оксида азота (NO). Этот показатель коррелирует с другими маркерами воспаления и отражает степень ремоделирования дыхательных путей. Тяжелые формы БА с высокими концентрациями ФНО- α (участвует в регуляции иммунного ответа посредством связи с рецепторами 1 типа и активации ядерного фактора транскрипции NF- κ B) у детей характеризуются плохим контролем симптомов, выраженная степень обструкции вынуждает пациентов более часто обращаться за медицинской помощью, тем самым вытесняя из поля зрения легкие формы [4].

Определение эозинофилов крови - рутинный, легко выполнимый в клинической практике метод, который позволяет выявить фенотип БА и спрогнозировать эффективность терапии. Так, эозинофилия крови (≥ 300 клеток/мкл) является неблагоприятным прогностическим критерием БА и характеризуется большим количеством обострений [5; 6].

В инициации иммуноопосредованного воспаления и возникновении клинических симптомов БА ключевую роль играет IgE, против которого направлена терапия [7].

В основе развития БА лежит взаимодействие между генетическими детерминантами и действием окружающей среды, такими как аэроаллергены, загрязнение воздуха, инфекции, факторы питания, аллергическая сенсibilизация.

Наследственная предрасположенность, в среднем, выявляется у 45-50% пробандов. Причем вероятность развития БА у ребенка, если один из родителей страдает данным заболеванием, составляет 20%, родственники второй степени родства (сиблинги) – 35%, оба родителя – 75%.

В целом риск возникновения БА у ребенка, имеющего родителей с любыми признаками атопии, в 2-3 раза выше, чем если такие признаки у родителей не имеются. Установлено, что если БА страдает мать, то риск развития БА увеличивается в 2,6 раза, если отец – в 2,5 раза, а если оба родителя – в 6,7 раза. Такое увеличение риска развития заболевания, значительно превышающее суммарные риски, связывают с аддитивным взаимодействием различных генов, обуславливающих наследственную предрасположенность.

В связи с взаимодействием наследственной предрасположенности с множественными факторами внешней среды очень трудно точно установить вклад определенных генов в развитие БА. Особое значение имеет то, что атопия часто проявляется несколькими заболеваниями, для которых характерны одни и те же генетические маркеры [7; 8].

Цель исследования: определить особенности клинического течения и функциональные изменения бронхиальной астмы у детей Курской области (анамнестические данные, наследственная предрасположенность, особенности течения заболевания, спектр сенсibilизации к различным аллергенам).

Материал и методы исследования. Были изучены истории болезней 302 детей в возрасте от 1 до 17 лет, которые находились на лечении в ОБУЗ «ОДКБ» г. Курска в 2021-2022 годах с диагнозом: «Персистирующая форма атопической БА». У всех пациентов был проведен анализ уровня эозинофилов и общего IgE в крови. С родителями детей было проведено анкетирование для выявления роли экзогенных факторов в возникновении БА и наследственной предрасположенности к заболеванию.

Вне периода обострения для каждого пациента было произведено исследование с набором стандартных аллергенов.

Все аллергены были разделены на 3 группы:

- 1) бытовые (домашняя и библиотечная пыль, клещи, шерсть кошки, собаки, овцы, кролика, лошади, морской свинки, пух подушки, человеческий волос);
- 2) пищевые (молоко, яйцо, мед, яблоко, утка, треска, хек, сайра, овес, рожь, гречка, пшеница, ячмень, кофе, мандарины, апельсины, лимон);

3) пыльцевые (береза, дуб, лещина, ольха, ясень, клен, костер, райграс, тимофеевка, овсяница, мятлик, ежа сборная, лисохвост, рожь, одуванчики, лебеда, полынь, подсолнухи, кукуруза, амброзия, пырей).

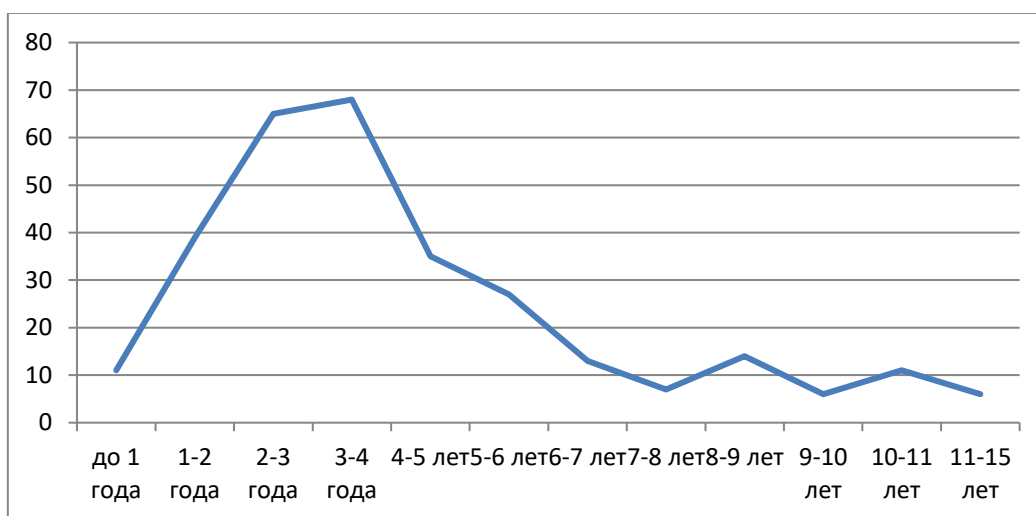
Был проведен анализ корреляции между степенью тяжести БА и уровнем IgE и эозинофилов (критерий Спирмена) методом Пирсона. Для анализа различий в двух независимых выборках по количественному признаку использовался критерий Манна-Уитни. Различия статистически считали достоверными при $p < 0,05$. Статистическая обработка данных проводилась в программе IBM SPSS Statistics 25.

Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст детей составил $7,1 \pm 3,6$ года. Среди обследуемых преобладали мальчики – 177 (58,6%), число девочек составило 125 (41,4%).

Легкая степень тяжести была зафиксирована у 106 пациентов (35,7%), из них 9 в стадии обострения БА, средняя степень тяжести – у 173 пациентов (58,2%), в т.ч. 64 – обострение, и 23 случая тяжелой степени тяжести (6,1%), из которых 18 случаев стадии обострения.

Средний возраст дебюта БА у детей составил $3,7 \pm 1,3$ года, причем пик заболеваемости приходится на 1-3 года (44% всех случаев), в дальнейшем возраст дебюта постепенно снижается с возрастом (рисунок).



Возраст дебюта БА у обследованных детей

Осложнением БА, влияющим на прогноз заболевания, является дыхательная недостаточность (ДН). У 196 пациентов (64,9%) ДН отсутствует, в 70 случаях (23,2%) определена ДН 1 степени, в 27 случаях (8,9%) – ДН 2 степени, в 6 случаях (2%) – ДН 3 степени, и у 3 пациентов (1%) зарегистрирован астматический статус.

Так как большую роль в развитии бронхиальной астмы играет «атопический марш» – переход одной формы атопии в другую (последовательное развитие пищевой аллергии (ПА), атопического дерматита (АД), аллергического ринита (АР) и БА), у всех пациентов было

определено наличие этих заболеваний, и у ряда пациентов было выявлено одновременное наличие нескольких атопий или сопутствующих заболеваний: почти у трети пациентов БА сочетается с АР – 104 (34,4%), в 56 случаях (18,5%) БА сочетается с АД и АР. Сочетание БА с поллинозом диагностировалось у 20 пациентов (6,6%), с АД – 19 (6,3%), с ПА и АР – 18 (6%), с АР и крапивницей – 16 (5,3%), с лекарственной аллергией – 14 (4,6%), с ПА – 9 (3%), с инфекционными заболеваниями – 6 (2%), с ПА и АД – 5 (1,7%), с АР и инсектной аллергией – 4 случая (1,3%). Только у 31 пациента (10,3%) не обнаружено сопутствующих заболеваний.

Наиболее частым триггером возникновения заболевания являлись предшествующие ОРВИ – 123 (40,7%), пищевые аллергены – 77 (25,5%), лекарственный препарат/вакцина – 34 (11,3%), бактериальная инфекция – 19 (6,3%), экологическое воздействие (табачный дым) – 17 (5,6%), шерсть животных – 8 (2,6%), нервное перенапряжение – 6 случаев (2%), возникновение без видимой причины определено у 18 (6%) пациентов.

В ходе сбора анамнеза жизни установлено, что у 13 детей среди факторов риска имеется пассивное курение, причем у 2 детей курят оба родителя, но достоверной связи между тяжестью заболевания и пассивным курением получено не было в связи с небольшой выборкой пациентов ($p > 0,05$).

Также было установлено, что аллергический семейный анамнез имеет место только в 107 (34,5%) случаях, из них: чаще всего аллергические заболевания присутствуют у матери – 28 (26,2%) случаев, у бабушки/дедушки пациента – 28 (26,2%), у отца – 23 (21,5%), у брата/сестры – 10 (9,3%), у дяди/тети – 9 (8,4%), у дяди/тети+брата/сестры – 9 (8,4%). При этом в большинстве наследственность отягощена именно по БА – 54 случая (50,5%), в остальных случаях определена наследственная отягощенность по БА и АД – 5 (4,6%), АД – 7 (6,5%), ПА – 5 (4,7%), АД+АР – 3 (2,8%), поллиноз – 16 (15%), крапивница – 9 (8,4%), бронхит – 5 (4,7%), АР – 3 случая (2,8%).

Средний уровень эозинофилов в крови у пациентов составил 5,9%, при этом необходимо отметить, что нормальное количество эозинофилов зарегистрировано в 190 случаях (62,9%), из них в 55 случаях в стадии обострения (60,4%). Общий уровень эозинофилов крови колебался от 0 до 66% (табл. 1).

Таблица 1

Количество эозинофилов в крови больных в зависимости от степени тяжести БА

Степень БА	Количество эозинофилов (в т.ч. в стадии обострения)								всего
	0-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	>11	
Легкая	74 (7)	5 (0)	8 (0)	8 (0)	3 (0)	1 (1)	0 (0)	7 (1)	106 (9)
Средняя	102 (36)	12 (2)	9 (2)	12 (3)	6 (5)	4 (2)	4 (2)	24 (12)	173 (64)

Тяжелая	14 (12)	4 (2)	3 (3)	0 (0)	1 (1)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	23 (18)
Всего	190 (55)	21 (4)	20 (5)	20 (3)	10 (6)	6 (3)	4 (2)	31 (13)	302 (91)

При изучении зависимости уровня эозинофилов от степени тяжести БА была выявлена очень слабая корреляционная связь, коэффициент корреляции 0,127 ($p < 0,05$). При этом при последующем изучении данного параметра в группе больных, у которых БА находится в стадии обострения, корреляционную связь выявить не удалось.

В результате определения общего IgE в сыворотке крови был установлен средний уровень в 248,1 МЕ/мл (общий диапазон составил от 1 до 2394 МЕ/мл). В 131 случае (43%) был установлен уровень общего IgE менее 100 МЕ/мл, в т.ч. в 38 случаях стадии обострения (41,8%) (табл. 2).

Таблица 2

Уровень общего IgE в сыворотке крови больных в зависимости от степени тяжести БА

Степень БА	Уровень IgE в крови (в т.ч. в стадии обострения)								всего
	0-100	100-200	201-300	301-400	401-500	501-600	601-700	>700	
Легкая	51 (6)	19 (0)	13 (1)	5(1)	3 (0)	6(0)	3(0)	6 (1)	106 (9)
Средняя	74 (27)	27(9)	11 (4)	17 (6)	13 (6)	14 (8)	7 (2)	10 (2)	173 (64)
Тяжелая	6 (5)	3 (3)	0 (0)	2 (0)	5 (3)	2 (2)	1 (1)	4 (4)	23 (18)
Всего	131 (38)	49 (12)	24 (5)	24 (7)	21 (9)	22 (10)	11 (3)	20 (7)	302 (91)

При изучении зависимости уровня общего IgE и степени тяжести БА также была выявлена очень слабая корреляционная связь, коэффициент корреляции 0,140 ($p < 0,05$). При исследовании больных с БА в стадии обострения установлена более сильная прямая корреляционная связь, коэффициент корреляции которой равен 0,253 ($p < 0,05$).

При сопоставлении показателей между уровнями эозинофилов в крови и общего IgE в сыворотке была установлена прямая средняя корреляционная связь ($r=0,445$, $p < 0,01$), для больных в стадии обострения БА корреляционная связь менее значимая ($r=0,230$, $p < 0,01$).

Всем обследуемым пациентам было проведено аллергообследование, при этом у пациентов, находящихся в стадии обострения, учитывались данные предыдущих аллергопроб. В структуре аллергенов наиболее часто встречались бытовые – 121 ребенок (40%), пыльцевые – 103 (34,1%), пищевые – 75 (24,5%) случаев.

При изучении структуры бытовых аллергенов установлено, что чаще всего определяется сенсibilизация к домашней и библиотечной пыли – 81 (26,8%) и 68 (22,5%)

случаев, а также к клещам – 62 (20,5%), к аллергенам шерсти кролика – 28 (9,3%), кошки – 21 (7%), лошади – 17 (5,6%), собаки – 17 (5,6%), морской свинки – 17 (5,6%), пуху подушки и человеческому волосу – по 15 (5%), шерсти овцы – 8 (2,6%).

При изучении структуры пищевых аллергенов установлено, что чаще всего обнаруживалась сенсibilизация к меду – в 28 случаях (9,3% всех обследуемых), аллергенам яйца – 18 (6%), молока – 14 (4,6%), утки – 12 (4%), овса – 10 (3,3%), а также к цитрусовым: лимону – 13 (4,3%), апельсинам – 12 (4%), мандаринам – 10 (3,3%), ко всем остальным видам пищевых аллергенов (из исследуемого перечня) сенсibilизация встречалась менее чем в 2,5% случаях.

Среди пыльцевых аллергенов наиболее часто у обследуемых встречается сенсibilизация к пыльце березы – 32 случая (10,6% среди всех обследуемых), ольхи и дуба – по 29 (9,6%), лещины – 27 (8,9%), реже к пыльце клена – 7 (2,3%), ясеня – 5 (1,7%); к пыльце злаковых: к пыльце овсяницы – 22 (7,3%), ржи 20 (6,6%), райграсса – 19 (6,3%), костера, ежи сборной, лисохвоста – по 15 случаев (5%), мятлику – 14 (4,6%); к пыльце сорных трав: к пыльце кукурузы – 54 (17,3%), пырея – 41 (13,6%), амброзии – 31 (10,3%), реже – к пыльце полыни – 27 (8,9%), подсолнуха – 16 (5,3%), одуванчика – 14 (4,6%), лебеды – 11 (3,6%).

Заключение. В связи с тем что только в 1/3 случаев был выявлен отягощенный наследственный алергоанамнез, на развитие БА огромное влияние оказывают именно экзогенные факторы среды. Кроме этого, в большинстве случаев БА сопровождается рядом сопутствующих атопий, причем почти в 2/3 случаях у больных выявляется аллергический ринит.

Между уровнем IgE, так и уровнем эозинофилов в периферической крови, и степенью тяжести БА имеется достаточно слабая корреляционная связь, которая не позволяет по уровню биологических маркеров аллергического воспаления судить о степени тяжести БА.

Наиболее часто у детей в Курской области при БА выявляется сенсibilизация среди бытовых аллергенов к домашней и библиотечной пыли, клещам, среди пищевых аллергенов: к меду и цитрусовым, из пыльцевых аллергенов: к пыльце кукурузы, пырея, амброзии, березы и дуба.

Детальное изучение факторов внешней среды конкретного региона Курской области в сочетании с клинико-функциональными характеристиками БА позволит оградить ребенка с наследственной предрасположенностью от наиболее частых триггеров заболевания, разработать методы воздействия на факторы риска и методы профилактики для возникновения БА (первичной профилактики у групп риска) и профилактики обострений заболевания (вторичной профилактики).

Список литературы

1. Chen C.Y., Chang I.S., Hsiung A.C., Wasserman W.W. On the identification of potential regulatory variants within genome wide association candidate SNP sets. *BMC Medical Genomics*. 2014. vol. 7. P. 34.
2. Browning B.L., Browning S.R. Genotype Imputation with Millions of Reference Samples *American Journal Human Genetic* 2016. vol. 98. no. 1. P. 116–126.
3. Brzozowska A., Majak P., Jerzyńska J., Smejda K., Bobrowska-Korzeniowska M., Stelmach W., Koczkowska M., Stelmach I. Exhaled nitric oxide correlates with IL-2, MCP-1, PDGF-BB and TIMP-2 in exhaled breath condensate of children with refractory asthma. *Postepy Dermatologii i Alergologii*. 2015. vol. 32. no. 2. P. 107-113.
4. Brown S.D., Brown L. A., Stephenson S., Dodds J. C., Douglas S. L., Qu H., Fitzpatrick A. M. Characterization of a high TNF α phenotype in children with moderate-to-severe asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2015. vol. 135. no. 6. P. 1651-1654.
5. Castro M., Zangrilli J., Wechsler M.E., Bateman E.D., Brusselle G.G., Bardin P., Murphy K., Maspero J F., O'Brien C., Korn S. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *The Lancet. Respiratory Medicine*. 2015. vol. 3 . no. 5. P. 355-366.
6. Buhl R., Humbert M., Bjermer L., Chanez P., Heaney L.G., Pavord I., Quirce S., Vircho J.C., Holgate S. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *European Respiratory Journal*. 2017. vol. 49. no. 5. P. 1700634.
7. Ненашева Н.М. Значение биомаркеров в диагностике и терапии бронхиальной астмы // *Практическая пульмонология*. 2017. № 4. С. 3-9.
8. Kundaje A. Roadmap Epigenomics Consortium Integrative analysis of 111 reference human epigenomes. *Nature*. 2015. vol. 518. no. 7539. P. 317–330.