
В помощь практическому врачу

УДК 616-053.2

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ФЕНОТИПАМИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

З. В. Нестеренко^{1*}, доктор медицинских наук,
Е. Ю. Иванина²

¹ ГЗ «Луганский государственный медицинский университет», 91045, Украина, г. Луганск, кв. 50-летия Оборона Луганска, д. 1

² Луганская детская городская многопрофильная больница № 2, 91015, Украина, г. Луганск, ул. Победоносная, д. 15

РЕЗЮМЕ Выявлена тесная связь тяжести клинического течения бронхиальной астмы и степени выраженности проявлений дисплазии соединительной ткани. Длительность бронхиальной обструкции у детей с бронхиальной астмой и различными фенотипами дисплазии в 2,2–2,4 раза увеличивается на фоне аллергического ринита и внебольничной пневмонии и зависит от степени выраженности дисплазии. Формирование легочной гипертензии и пневмофиброза у детей с бронхиальной астмой на фоне элерсоподобного фенотипа отмечено более чем в 2 раза чаще, чем на фоне неклассифицируемого фенотипа.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, бронхиальная астма, фенотип, клиническое течение.

* Ответственный за переписку (*corresponding author*): zovas@mail.ru.

Бронхиальная астма остается одним из самых распространенных хронических заболеваний органов дыхания в детском возрасте. Распространенность бронхиальной астмы среди детского населения составляет 5–10% [4–6]. По данным ВОЗ, около 30% населения земного шара имеет различные аллергические заболевания [4, 6, 7, 9].

Несмотря на многочисленные успешные исследования, проблемы диагностики бронхиальной астмы в детском возрасте остаются нерешенными. В настоящее время активно обсуждаются вопросы полиэтиологичности астмы, а также особенностей клинического течения в зависимости от возраста ребенка, изменений на генном уровне,

обусловливающих реакцию на воздействие неблагоприятных факторов респираторной, нейроэндокринно-иммунной систем, что определяет тяжесть болезни и предполагает персонализированный подход к диагностике и лечению [4, 5, 7, 9].

Гиподиагностика бронхиальной астмы связана с несколькими факторами. Во-первых, практические врачи не всегда обладают знанием современных клинических особенностей астмы, а иногда не хотят увеличивать число таких больных в отчетах. Во-вторых, родители часто высказывают свое несогласие с диагнозом, требующим тщательного обследования ребенка, постоянного

Nesterenko Z. V., Ivanina E. Yu.

BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN WITH VARIOUS PHENOTYPES OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA: THE PECULIARITIES OF CLINICAL COURSE

ABSTRACT The close interrelation between the severity of bronchial asthma clinical course and the degree of connective tissue dysplasia manifestations was revealed. The duration of bronchial obstruction in children with bronchial asthma and various phenotypes of connective tissue dysplasia increased 2,2–2,4 times more on the background of allergic rhinitis and extrahospital pneumonia and depended on the degree of connective tissue dysplasia manifestations. The development of pulmonary hypertension and pneumofibrosis in children with bronchial asthma on the background of ehlerslike phenotype was marked two times more often than on the background of unclassified phenotype.

Key words: connective tissue dysplasia, bronchial asthma, phenotype, clinical course.

наблюдения, регулярного лечения. Из-за трудностей диагностики направленное лечение астмы запаздывает, формируются осложнения, ухудшается прогноз болезни [4–7].

Особенно важна ранняя диагностика бронхиальной астмы у детей первых 5 лет жизни в связи с распространенностью синдрома бронхиальной обструкции, сопровождающего целый ряд заболеваний (врожденные пороки бронхов, острые вирусные инфекции, врожденные пороки сердца, инородные тела трахеи и бронхов, тимомегалии, муковисцидоз, диспластические бронхопатии и др.) на фоне незрелости бронхолегочной ткани и регуляторных систем [4, 5, 7–9].

Несмотря на создание международных программ по диагностике и лечению этого заболевания и значительные успехи, достигнутые в изучении механизмов его формирования, остается весьма низкой частота раннего выявления астмы и адекватной терапии, что приводит к формированию тяжелого течения, становится причиной инвалидности, смерти [4].

Учитывая многообразные клинические проявления бронхиальной астмы, в современных международных программах по диагностике предлагается выделение клинических фенотипов астмы, не являющихся отдельными заболеваниями. Фенотип – это набор признаков, которые формируются на основе генотипа пациента под воздействием окружающей среды [4, 5, 9–12].

Фенотипы бронхиальной астмы выделяют в соответствии с:

- полом ребенка;
- возрастом начала болезни;
- коморбидными состояниями (атопический дерматит, аллергический ринит, пищевая аллергия);
- провоцирующими факторами;
- генным полиморфизмом;
- триггерными факторами (вирусы, аллергены, физическая нагрузка);
- гиперреактивностью бронхов;
- тяжестью течения;
- ответом на лечение.

Но существует и эндотипическое разделение бронхиальной астмы. На понятии эндотипа астмы основано новое направление в изучении комплексной основы патогенетического механизма этого гетерогенного заболевания. Разделяют эндотипы:

- по характеру воспаления (эозинофильный, нейтрофильный варианты);
- ремоделированию бронхов;
- фармакогенетике;
- эпигенетике;

- инфекционному агенту;
- нейроэндотипу (связь психопатологических состояний с тяжестью астмы) [9–12].

Перечисленное условное разделение связано с неоднозначностью симптомов бронхиальной астмы, многочисленными особенностями клинических, иммунных, цитологических, генетических проявлений.

Выделение фенотипов/эндотипов способствует лучшему пониманию сущности заболевания, поэтому его целесообразно использовать для разработки индивидуального подхода к терапии, поскольку некоторые варианты течения астмы могут характеризоваться резистентностью к стандартному лечению.

Широкая распространенность и громадное значение соединительной ткани в поддержании гомеостаза вызывают необходимость изучения особенностей клинического течения бронхиальной астмы у детей с проявлениями дисплазии соединительной ткани (ДСТ).

ДСТ приводит к существенным морфологическим и функциональным изменениям органов дыхания: имеет место нарушение формирования эластического каркаса легких, что обуславливает изменение архитектоники легочной ткани в виде деструкции межальвеолярных перегородок и недоразвития эластических и мышечных волокон в мелких бронхах, бронхиолах, ведущие к повышенной растяжимости и снижению эластичности легочной ткани. Такие изменения формируют клапанный механизм бронхиальной обструкции и образование эмфизематозных булл, поликистоза, последствием которых, при субплевральной локализации булл, может быть спонтанный пневмоторакс.

У пациентов с бронхиальной астмой и с проявлениями ДСТ быстро формируется легочная гипертензия, пневмофиброз, легочные буллы, что обуславливает тяжелое течение астмы [2, 3, 5].

Вовлечение в патологический процесс других органов и систем (костно-мышечной, сердечно-сосудистой, гастроинтестинальной – гастроэзофагеальный рефлюкс и др.) существенно изменяет клиническое течение бронхиальной астмы, способствует не только формированию легочной гипертензии, пневмофиброза, легочных булл, спонтанного пневмоторакса, ранней инвалидизации; но и определяет полиморфизм жалоб, а следовательно – назначение большого объема медикаментов, создающее угрозу возникновения полипрагмазии, лекарственной интеракции. Выявление изменений при ДСТ, направленная их коррекция и проведение необходимой терапии

улучшает прогноз астмы и в целом качество жизни больного [2, 5, 9].

Целью нашего исследования явилось изучение особенностей клинического течения бронхиальной астмы у детей с различными фенотипами дисплазии соединительной ткани.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 37 детей в возрасте 7–18 лет, имеющих хронические обструктивные заболевания бронхолегочной системы и проявления ДСТ. Диагноз ДСТ установлен согласно российским рекомендациям [3]. У большей части детей (32 пациента – 86,5%) причиной бронхиальной обструкции была бронхиальная астма; у 5 больных (13,5%) были хронические обструктивные заболевания органов дыхания. У последних после клинико-инструментального обследования выявлены врожденные пороки бронхов по проксимальному типу, бронхоэктазы на фоне трахеобронхомалиции.

Среднетяжелое персистирующее течение заболевания имели 27 больных (84,4%) с бронхиальной астмой, легкое персистирующее течение – 6 детей (15,6%). Все пациенты получали базисную терапию согласно протоколу.

Пациенты разделены на группы в соответствии с фенотипом ДСТ [2, 3]: 1-я группа – 20 детей (54,1%) с неклассифицируемым фенотипом, 2-я группа – 15 человек (40,5%) с элерсоподобным фенотипом; 3-я группа – 2 ребенка (5,4%) с марфаноподобным фенотипом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных данных позволил определить у всех детей с неклассифицируемым фенотипом бронхиальную астму, ассоциированную у 10 больных (50%) с аллергическим ринитом; у 5 – с внебольничной пневмонией (25%). Два пациента (10%) имели проявления аллергического ринита на фоне бронхиальной астмы и внебольничной пневмонии.

В группе больных с элерсоподобным фенотипом бронхиальная астма диагностирована у 12 пациентов (80%); причем у 4 (33,3%) она протекала с симптомами аллергического ринита; у 5 (41,7%) – с внебольничной пневмонией; у 3 (25%) имело место сочетание аллергического ринита и внебольничной пневмонии. Врожденный порок бронхов установлен у 3 (20%).

У всех больных с марфаноподобным фенотипом диагностирован врожденный порок бронхов.

Длительность респираторных проявлений в период обострения бронхиальной астмы у пациентов

с неклассифицируемым и элерсоподобным фенотипами статистически значимо не отличалась и составила $5,2 \pm 1,5$ дня. У детей с бронхиальной астмой на фоне внебольничной пневмонии с неклассифицируемым и элерсоподобным фенотипами также не имела статистически значимых различий ($11,7 \pm 1,8$ дня). Этиология внебольничной пневмонии представлена микоплазмой в 100% случаев; сочетанием микоплазменной инфекции с цитомегаловирусной – в 8 случаях (25%).

У больных с неклассифицируемым и элерсоподобным фенотипами, имевших сочетание бронхиальной астмы с аллергическим ринитом, бронхиальная обструкция протекала $6,5 \pm 2,2$ дня. При сочетании бронхиальной астмы, внебольничной пневмонии и аллергического ринита у 5 детей (15,6%) длительность респираторной манифестации составила $12,2 \pm 1,7$ дня.

Тяжесть течения бронхиальной астмы в группах с разными фенотипами ДСТ была следующей: среднетяжелое персистирующее течение – у 13 пациентов с неклассифицируемым фенотипом (65%); легкое персистирующее течение – у 7 (35%). Признаки легочной гипертензии выявлены у 5 (25%) больных с бронхиальной астмой и признаками неклассифицируемого фенотипа. У 3 детей (15%) с астмой, неклассифицируемым фенотипом и признаками легочной гипертензии имел место пневмофиброз.

У всех больных с элерсоподобным фенотипом отмечено среднетяжелое течение астмы, формирование легочной гипертензии у 7 пациентов (58,3%) и пневмофиброза у 4 (33,3%), т. е. в 2,3–2,2 раза чаще, чем у детей с неклассифицируемым фенотипом и бронхиальной астмой. Легочные буллы выявлены на рентгенограмме органов грудной клетки и КТГ у 3 детей (25%) с астмой и элерсоподобным фенотипом на фоне легочной гипертензии и пневмофиброза.

Клинические симптомы врожденного порока бронхов у больных с элерсо- и марфаноподобными фенотипами протекали как с проявлениями легочной гипертензии, так и с пневмофиброзом у всех детей, а также с формированием воздушных булл у всех пациентов с марфано- и элерсоподобными фенотипами, у одного из них (с марфаноподобным фенотипом) развился пневмоторакс.

Учитывая особенности клинических проявлений бронхиальной астмы на фоне аллергического ринита, внебольничной пневмонии и ДСТ, требующие квалифицированного диагностического подхода, направленного лечения для предупреждения вероятных осложнений, целесообразно рассматривать клинические варианты бронхиальной астмы, ассоциированные с указанной па-

тологией. Клинические симптомы бронхиальной астмы у детей с элерсоподобным фенотипом были более выражены, чем у детей с неклассифицируемым фенотипом.

При элерсо- и марфаноподобном фенотипах ДСТ существенную роль играли выраженные изменения со стороны многочисленных вовлеченных в патологический процесс органов и систем (деформация грудной клетки, кифосколиоз, малые аномалии сердца, аритмии, идиопатическая артериальная гипотония), характерных для этих фенотипов ДСТ.

ВЫВОДЫ

1. Клиническое течение бронхиальной астмы и степень тяжести проявлений ДСТ тесно связаны.
2. Длительность бронхиальной обструкции у детей с бронхиальной астмой и различными фе-

нотипами ДСТ в 2,2–2,4 раза увеличивается на фоне аллергического ринита и внебольничной пневмонии и зависит от степени выраженности ДСТ.

3. Формирование легочной гипертензии и пневмофиброза у детей с бронхиальной астмой на фоне элерсоподобного фенотипа отмечено более чем в 2 раза чаще, чем на фоне неклассифицируемого фенотипа.
4. Необходимо рассматривать клинические варианты бронхиальной астмы, ассоциированные с аллергическим ринитом, внебольничной пневмонией и с различными фенотипами ДСТ.

Учитывая многочисленные фенотипические клинические варианты бронхиальной астмы детского возраста важно установить этот вариант, одновременно оценивая и фенотип ДСТ, что позволит провести направленную терапию и улучшить прогноз болезни, предотвратить развитие осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни органов дыхания у детей / под ред. В. К. Таточенко. – М. : ПедиатрЪ, 2012. – С. 339–358.
2. Дисплазия соединительной ткани / под ред. Т. И. Кадуриной, В. Н. Горбуновой. – СПб. : Элби, 2009. – 714 с.
3. Наследственные нарушения структуры и функции соединительной ткани Российские национальные рекомендации / под ред. Э. В. Земцовского. – М., 2009. – 66 с.
4. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». – 4-е изд., испр. и доп. – М., 2012. – 182 с.
5. Нестеренко, З. В. Дисплазия соединительной ткани как причина формирования фенотипического варианта бронхиальной астмы у детей / З. В. Нестеренко // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани / под ред. С. Ф. Гнусаева, Т. И. Кадуриной, А. Н. Семячкиной. – М. ; Тверь ; СПб, 2011. – С. 282–287.
6. Охотникова, Е. Н. Новые предложения GINA-2006 по диагностике и лечению бронхиальной астмы у детей / Е. Н. Охотникова, К. В. Меллина, Е. И. Усова // Астма та алергія. – 2007. – № 2. – С. 145.
7. Чучалин, А. Г. Бронхиальная астма / А. Г. Чучалин. – М. : Русский врач, 2001. – 142 с.
8. Шахназарова, М. Д. Поражение бронхолегочной системы при моногенных заболеваниях соединительной ткани / М. Д. Шахназарова, Н. Н. Розина // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2004. – № 4. – Т. 49. – С. 11–13.
9. Global Atlas of Asthma [Electronic recourse] / ed. by Cezmi A. Akdis, Ioana Agache [et al.]. – [s. l.] : EAACI, 2013. – 196 p. – URL: <http://alergologoselsalvador.com/wp-content/uploads/2014/02/Global-Atlas-of-Asthma.pdf> (access date 22.10.2014).
10. Global Initiative for Asthma = Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы : Пересмотр 2011 г. [Электронный ресурс] : пер. с англ. / под ред. А. С. Белевского. – М. : Рос. респират. общ-во, 2012. – 108 с. – Режим доступа: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/gina2011ru.pdf> (дата обращения 22.10.2014).
11. Claudia, E. Phenotype specific treatment of obstructive airways disease in infancy and childhood: new recommendation of the Swiss Paediatric Pulmonology Group / E. Claudia // Swiss Med. Wkly. – 2005. – Vol. 135. – P. 95–100.
12. International Consensus on Pediatric Asthma // Allergy. – 2012. – Vol. 67(8). – P. 976–997.