

ВОЗМОЖНЫЕ ИНСТРУМЕНТЫ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

О. Д. Добрынина, В. В. Мещеряков

Целью научного исследования явилось раскрытие новых инструментов для диагностики бронхиальной астмы и прогнозирования риска развития астмы у детей раннего и дошкольного возраста и тем самым предупреждение эволюции заболевания в тяжелую астму. В результате ретроспективного анализа и динамического наблюдения 103 детей с установленным диагнозом бронхиальная астма выявлены новые диагностические предикторы для ранней диагностики заболевания: повышение индекса массы тела на 1-м и 2-м годах жизни ребенка выше 90 и 97 перцентиля; повышение акустического компонента работы дыхания в высокочастотном спектре по результатам компьютерной бронхофонографии, положительная бронходилатационная проба; повышение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, оксид азота, компьютерная бронхофонография.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) – хроническое заболевание, начавшееся в раннем возрасте, продолжается и во взрослой жизни, значительно снижая уровень качества жизни, являющееся причиной инвалидности, а иногда и драматических исходов. БА – заболевание, формирующееся в раннем детстве, у лиц, имеющих наследственную предрасположенность, под воздействием факторов внешней среды [1], при этом частота данной патологии значительно выше среди детского населения, проживающего около промышленных предприятий и вблизи крупных автомагистралей. К триггерным факторам, вызывающим обострение БА путем стимуляции воспаления в бронхах, относятся: курение, изменение погодных условий (такие как низкая температура, изменение атмосферного давления и др.), вирусные инфекции, физическая нагрузка и некоторые другие [1–2]. Анализ опубликованных источников показал, что у детей с избыточной массой тела риск развития астмы выше, чем у детей с нормальным весом, что связано с различными механизмами, в том числе и с общим провоспалительным эффектом на стенке бронхов, возникающим при ожирении [3]. С 2011 г. отмечается неуклонное увеличение детей с избыточной массой тела (ожирением), проживающих в условиях Севера [4]. Таким образом, факт проживания ребенка в условиях северного региона, где на растущий организм воздействует комплекс климатических, экологических, антропологических неблагоприятных факторов, с высокой степенью вероятности

следует рассматривать как фактор повышенного риска формирования БА.

Известно, что добиться полного излечения от БА невозможно, но необходимо стремиться достичь хорошего контроля над состоянием, что достижимо при условии своевременной диагностики заболевания. Вопросы, касающиеся ранней диагностики БА, остаются до настоящего времени не до конца решенными. Особые трудности представляет диагностика заболевания у детей до 5 лет [1; 5]. По данным международного исследования ISAAC распространенность БА в несколько раз превышает показатели официальной статистики [1]. Отмечается гиподиагностика БА, особенно в дебюте заболевания. В настоящее время врачи выставляют диагноз БА с задержкой 3–3,3 года [6]. Причины гиподиагностики заболевания кроются в том, что в 80 % случаев начало БА приходится на ранний и дошкольный возраст. Именно у данных пациентов диагностика БА представляет особую сложность, что связано, с одной стороны, с возрастными особенностями клинической картины заболевания, схожестью клинических проявлений БА с другими заболеваниями бронхолегочной системы, протекающими с бронхообструктивным синдромом. С другой стороны, отмечаются ограниченные возможности использования объективных методов оценки функции внешнего дыхания при помощи классической спирометрии у детей данного возраста [7–8].

POSSIBLE METHODS FOR EARLY BRONCHIAL ASTHMA DIAGNOSTICS

O. D. Dobrynina, V. V. Meshcheryakov

The study objective is finding new methods for bronchial asthma diagnostics and asthma development risk assessment in infants and preschoolers in order to prevent the disease development into severe asthma. As a result of the retrospective analysis and follow-up of 103 children with diagnosed bronchial asthma, new diagnostic predictors for early diagnosis of the disease have been revealed. They are: increased body mass index in 1 and 2 years of life (above 90 and 97 percentile); excessive high frequency breathing noise measured with computer bronchophonography, positive bronchodilation tests; higher nitric oxide content in the exhaled air.

Keywords: children, bronchial asthma, nitric oxide, computer bronchophonography.

Цель работы – изучить новые маркеры диагностики бронхиальной астмы для прогнозирования риска развития заболевания у детей раннего и дошкольного возраста и предупреждения эволюции заболевания в тяжелую астму.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено сплошное ретроспективное исследование 103 случаев БА у детей, находящихся на диспансерном учете по поводу данного заболевания в Сургутских клинических городских поликлиниках № 1, № 2, № 5, а также получавших лечение в педиатрическом отделении № 4 БУ ХМАО – Югры «Сургутская клиническая городская больница». Диагноз установлен на основании общепринятых критериев, изложенных в национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика».

При изучении анамнестических данных из медицинской документации (ф № 112/у, история развития ребенка) и личной беседы с родителями была разработана экспертная карта, выявляющая факторы направленного риска: наследственная отягощенность по аллергоанамнезу; течение беременности, родов, интранатального и антенатального периодов; масса ребенка при рождении, динамика индекса массы тела (ИМТ) на 1-м, 2-м и 3-м годах; факт кормления новорожденного в родильном доме иной пищей, кроме грудного молока; продолжительность грудного вскармливания; проявления атопического дерматита на 1-м, 2-м и последующих годах; наличие острых аллергических реакций, аллергического риноконъюнктивита и симптомов гиперреактивности. Выявление клинических предикторов БА осуществлялось путем динамического наблюдения за детьми из группы I ($n = 103$) – группа наблюдения, и группы II ($n = 50$) – группа контроля, здоровые дети; средний возраст – 5,4 года. Проводился клинический осмотр с оценкой ИМТ; исследование функции внешнего дыхания при помощи компьютерной бронхофонографии (КБФГ); для оценки обратимости бронхообструктивного синдрома – бронходилатационный тест с комбинированным препаратом (ипратропия бромид и фенотерол-беродуалом); определение оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе (аппарат Nobreath) на разных стадиях заболевания. Проведена сравнительная характеристика результатов исследования функции внешнего дыхания, полученных при проведении классической спирометрии и КБФГ. В качестве статистического анализа использованы: метод Манна – Уитни; метод ранговой корреляции Спирмена; расчет показателей чувствительности (Se) и специфичности (Sp); построение ROC кривой и качественной оценкой площади под кривой (AUC).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследования установлено, что среди наблюдаемых детей в группе I преобладали мальчики – 63 % ($n = 65$). Патологически протекавшая беременность в группе I регистрировалась в 76 % ($n = 78$) случаев, физиологические срочные роды встречались в 70,4 %, оперативные плановые роды – у 19,6 %, преждевременные роды зарегистрированы в 10 %; в группе II процент патологической беременности и родов значительно ниже ($p \leq 0.05$). Проведена оценка массы тела при рождении и в динамике на 1-м, 2-м и 3-м годах. При рождении в группе I: 65 % ($n = 67$) детей имели средние значения массы тела, 14 % ($n = 14$)

детей – низкую массу тела; 21 % ($n = 22$) – избыточную массу тела. Установлено, что дети, имеющие избыточные показатели массы тела при рождении и в последующие годы сохраняют высокие темпы прибавки массы тела, приводящей к избыточной массе и (или) ожирению в последующие годы. В группе I при оценке ИМТ получены следующие соотношения: у детей, имевших средние значения массы при рождении к году, у 25 % детей ($n = 26$) регистрируется высокий ИМТ (выше 90–97 перцентиля), на 2-м году также 25 % детей ($n = 26$) имеют повышенный ИМТ; дети, рожденные с показателями массы тела ниже средних значений – 21,4 % ($n = 22$) и 14 % ($n = 14$) в 1 и 2 года соответственно, имеют повышенный ИМТ; у детей, рожденных с массой тела выше среднего, в 1 и 2 года повышенный ИМТ регистрируется в 31,8 % случаев ($n = 33$). Однако независимо от массы при рождении к 3 годам у всех детей происходит значительное снижение ИМТ. Таким образом, оценка ИМТ (повышение ИМТ выше 90 – 97 перцентиля) в 1 и 2 года может быть рассмотрена в качестве возможного предиктора развития БА, при анализе ранговой корреляции Спирмена получена средняя положительная связь (коэффициент 0,46 ($p \leq 0,01$)).

Анализ заболеваемости показал, что 79,6 % ($n = 82$) детей до установления диагноза БА относились к группе часто длительно болеющих, имеющих клинические проявления в виде: обструктивного бронхита – 38,2 % ($n = 39$); острого бронхита – 34,5 % ($n = 36$); острой респираторной инфекции верхних дыхательных путей – 27,3 % ($n = 28$), в группе II было зарегистрировано 16 % ($n = 8$) детей с проявлениями частых респираторных заболеваний в дошкольном возрасте. Отягощенный наследственный аллергоанамнез в группе I установлен в 81,5 % случаев ($n = 84$), в том числе отягощенность со стороны матери и отца составляет 63,7 % ($n = 66$) и 36,3 % ($n = 37$) соответственно, в группе II показатели наследственной отягощенности были значительно ниже. Введение докорма в период пребывания детей в родильном доме в виде адаптированных молочных смесей (АМС) и (или) глюкозы установлена в группе I – 74 % случаев ($n = 76$) против 23,7 % ($n = 12$) в группе II, $p \leq 0.05$. Эозинофилия выявлена в группе I у 69 % ($n = 71$), в группе II у 34 % ($n = 17$) пациентов. У больных группы I с эозинофилией, как правило, отмечена также гипериммуноглобулинемия E.

При оценке ИМТ на момент обследования избыточная масса выявлена в следующем соотношении: в группе I – 33 % ($n = 34$) пациентов, в группе II с избыточной массой тела выявлено 8 % ($n = 4$) детей. При проведении КБФГ за референсные значения приняты: 0 – 0,2 мкДж – норма; 0,2 – 0,6 мкДж – скрытые вентилиационные нарушения; более 0,6 мкДж – выраженные вентилиационные нарушения [7].

Проведен сравнительный анализ эффективности выявления нарушения проходимости дыхательных путей (ПДП) у пациентов группы I при помощи классической спирометрии и КБФГ. Спирометрия была выполнена у 30 % ($n = 46$) детей из двух групп наблюдения (из группы I обследовано 34 ребенка, из группы II – 12 детей), что связано с техническими сложностями выполнения маневров, возникающими у детей раннего и дошкольного возраста. КБФГ была выполнена у 100 % детей из групп наблюдения. Отмечено, что при помощи спирометрии в 26,4 % ($n = 9$) установлено нарушение ПДП (Se – 0,26; Sp – 1,0; AUC – 0,6 – среднее качество), в то время как при проведении КБФГ в 95 %

($n = 98$) выявлены нарушения бронхиальной проходимости скрытого или выраженного характера ($Se = 0,91$; $Sp = 0,81$; $AUC = 0,95$ – отличное качество) ($p \leq 0,01$). В группе II не зарегистрировано изменений акустического компонента работы дыхания (АКРД), соответствующих выраженным вентиляционным нарушениям, изменения скрытого характера регистрировались у 14 % ($n = 7$) детей. Для установления обратимости бронхиальной обструкции проводился бронходилатационный тест. У детей группы I с регистрируемыми изменениями АКРД после проведения ингаляции бронхолитическим препаратом в 84,6 % ($n = 83$) отмечается полная обратимость, частичная обратимость – 15,4 % ($n = 15$). В группе II бронходилатационная проба – отрицательная. Проведение КБФГ в период ремиссии в группе I изменения АКРД в высокочастотном спектре выраженного характера зарегистрированы у 8,7 % детей ($n = 9$), изменения скрытого характера у 62 % детей ($n = 64$) и лишь у 29,3 % ($n = 30$) детей регистрируются нормальные показатели АКРД в высокочастотном спектре.

Одним из предикторов БА рассматривается уровень оксида азота (FENO) в выдыхаемом воздухе. NO медиатор аллергического воспаления, он участвует в патофизиологии легочных заболеваний, включая

БА. FENO можно использовать для объективного подтверждения диагноза БА. Нами установлены нормативы NO у здоровых детей (группа II), в возрасте 2–6 лет – 3 (2–5), ppb; с 7–18 лет – 3,2 (2,7–6) ppb, возрастных отличий не отмечается ($p \leq 0,01$). У детей группы I выявлен повышенный уровень NO по сравнению с группой II, однако уровень NO у детей с БА имеет возрастные отличия: в раннем и дошкольном возрасте в период обострения регистрируются более низкие значения FENO с 2–6 лет – 7 (4–11), ppb, чем у детей старшего возраста с 7–18 лет – 12 (6,5–17), ppb ($p \leq 0,01$), что можно расценить как наличие вирус-индуцированного агента в качестве триггерного фактора при обострении у детей раннего и дошкольного возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сочетание общепринятых диагностических критериев и разрабатываемых нами (выявление факторов направленного риска, оценка ИМТ на 1-м и 2-м годах, показатели АКРД в высокочастотном спектре при КБФГ, проведение бронхолитического теста, измерение уровня NO в выдыхаемом воздухе), возможно даст расширенные и объективные возможности для более ранней верификации диагноза БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика : национальная программа. М., 2013. 182 с.
2. Шамов Б. А., Маланичева Т. Г., Денисова С. Н. Современные особенности атопического дерматита и бронхиальной астмы у детей /под ред. А. Г. Шамовой. Казань : Медицина, 2010. 328 с.
3. Минеев В. Н., Лалаева Т. М., Трофимов В. И. Бронхиальная астма и ожирение: общие механизмы // Клин. медицина. 2012. № 4. С. 4–10.
4. Вернигорова Н. В. Анализ заболеваемости и распространенности ожирения в группе детей и подростков в условиях северных территорий // Медицина и образование в Сибири. 2012. № 4. URL: <http://ngmu.ru/cozo/mos/article/abauthors.php?id=759> (дата обращения: 11.05.2016).

5. The Global Asthma Report. 2014. URL: <http://myasthma.ru/pdfs/30.pdf> (дата обращения: 11.05.2016).
6. Мещеряков В. В., Маренко Е. Ю., Маренко А. М. Клинические особенности и закономерности дебюта бронхиальной астмы у детей // Пульмонология. 2012. № 4. С. 40–44.
7. Волков И. К. Дифференциальная диагностика бронхообструктивного синдрома у детей // Медицина неотложных состояний. 2013. № 1. С. 125–128.
8. Мизерницкий Ю. Л. Дифференциальная диагностика и дифференцированная терапия острой бронхиальной обструкции при ОРВИ у детей раннего возраста // Практическая медицина. 2014. № 9. С. 43–49.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Добрынина Олеся Дмитриевна – аспирант Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: cool.lesja@bk.ru.

Мещеряков Виталий Витальевич – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: maryvitaly@yandex.ru.

ABOUT THE AUTHORS

Dobrynina Olesya Dmitrievna – Postgraduate, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: cool.lesja@bk.ru.

Meshcheryakov Vitaly Vitalievich – Doctor of Science (Medicine), Professor, Head, Children Diseases Department, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: maryvitaly@yandex.ru.